

Aus der Klinik für Pädiatrische Kardiologie  
des Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar  
- Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Hashim Abdul-Khaliq -

**Einfluss der kardialen Resynchronisationstherapie unter  
Betrachtung der einzelnen Stimulation der rechten und linken  
Herzkammer im Vergleich zur biventrikulären Stimulation bei  
Patienten mit angeborenem Herzfehler**

Inaugural-Dissertation  
zur  
Erlangung des Doctor Medicinae  
der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes

vorgelegt von Meryem Hosse

geboren in Köln

2016

Dekan:

1. Begutachter:

2. Begutachter:

Datum der mündlichen Prüfung:

# Inhaltsverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| <b>I Zusammenfassung</b>                             | 1  |
| 1. Deutsche Version                                  | 1  |
| 2. Englische Version                                 | 2  |
| <b>II Einleitung</b>                                 | 3  |
| <b>III Material und Methodik</b>                     | 7  |
| 1. Studiendesign                                     | 7  |
| 2. Studienpopulation                                 | 7  |
| 3. Biventrikuläre Schrittmachersysteme               | 11 |
| 3.1 Implantation                                     | 11 |
| 3.2 Perioperativer Verlauf und Geräte-Programmierung | 13 |
| 4. Patientennachsorge (Follow-up)                    | 15 |
| 5. Echokardiographie                                 | 18 |
| 5.1 Echokardiographische Diagnostik                  | 18 |
| 5.1.1 Tei-Index                                      | 19 |
| 5.1.2 Velocity-Time-Integral                         | 21 |
| 5.2 Detektion dyssynchroner Kontraktionsabläufe      | 21 |
| 5.2.1 Präejektionsintervalle                         | 22 |
| 5.2.2 Septal-to-Posterior-Wall-Motion-Delay (SPWMD)  | 24 |

|  |           |
|--|-----------|
| 5.3 Zweidimensionales (2D) Speckle Tracking .....                        | 24        |
| 5.3.1 Myokardiale Geschwindigkeit (Velocity) .....                       | 27        |
| 5.3.2 Longitudinale Deformation (Strain) .....                           | 29        |
| 5.3.3 Longitudinale Deformationsrate (Strain Rate) .....                 | 32        |
| 5.3.4 Zeitmarker und Festlegung des Aortenklappenschlusses .....         | 34        |
| 5.3.5 Bestimmung der ventrikulären Dyssynchronie mittels 2D-Strain ..... | 36        |
| 5.3.6 Validierung und Fehlerquellen der Methode .....                    | 37        |
| 6. Natriuretische Peptide .....  | 40        |
| 6.1 Biochemische Grundlagen .....  | 40        |
| 6.2 Klinische Bedeutung .....  | 40        |
| 6.3 Durchführung der Messung .....                                       | 42        |
| 7. Statistische Analyse .....  | 42        |
| <b>IV Ergebnisse .....</b>   | <b>43</b> |
| 1. Responder versus Non-Responder .....                                  | 43        |
| 2. NYHA-Klasse .....   | 46        |
| 3. Vorangehende Schrittmacherstimulation .....                           | 47        |
| 4. EKG .....   | 49        |
| 5. Konventionelle Echokardiographie .....                                | 52        |
| 5.1 Systemventrikuläre Ejektionsfraktion .....                           | 53        |
| 5.2. Systemventrikuläre Volumina .....                                   | 60        |
| 5.3 Insuffizienz der systemischen AV-Klappe .....                        | 62        |
| 5.4 Velocity-Time-Integral .....   | 63        |

|   |    |
|---|----|
| 5.5 Tei-Index des Systemventrikels .....                              | 64 |
| 6. Natriuretische Peptide .....                                       | 65 |
| 7. Speckle tracking und 2D-Strain Imaging .....                       | 67 |
| 7.1 Regionale myokardiale Geschwindigkeit (Velocity) .....            | 67 |
| 7.2 Regionale longitudinale Deformation (Strain) .....                | 67 |
| 7.3 Regionale longitudinale Deformationsrate (Strain Rate) .....      | 72 |
| 8. Dyssynchronie-Diagnostik .....                                     | 75 |
| 8.1 Präejektionsintervalle .....                                      | 75 |
| 8.2 Septal-to-posterior-wall-motion-delay (SPWMD) .....               | 76 |
| 8.3 Intra- und interventrikuläre Delays .....                         | 76 |
| 8.3.1 Einteilung .....  | 76 |
| 8.3.2 Interventrikuläre Dyssynchronie .....                           | 78 |
| 8.3.3 Intraventrikuläre Dyssynchronie des Systemventrikels .....      | 83 |
| 8.3.4 Intraventrikuläre Dyssynchronie des Subpulmonalventrikels ..... | 87 |
| 8.3.5 Einflussfaktoren der Dyssynchronie .....                        | 90 |
| 8.3.5.1 Art des angeborenen Herzfehlers .....                         | 90 |
| 8.3.5.2 Vorangehende Schrittmacherstimulation .....                   | 92 |
| 8.3.5.3 Korrelationen mit dem interventrikulären Delay .....          | 92 |
| 8.3.5.4 Korrelationen mit den intraventrikulären Delays .....         | 93 |
| 8.3.5.5 Multivariate Regressionsanalyse .....                         | 93 |
| 9. Therapieversager .....   | 94 |

|  |         |
|--|---------|
| <b>V Diskussion</b>  | 97      |
| 1. Erfolgsrate (Response) unter kardialer Resynchronisationstherapie         | 97      |
| 2. Nichtansprechen (Non-Response) unter kardialer Resynchronisationstherapie | 98      |
| 3. Response in Abhängigkeit von der systemventrikulären Anatomie             | 99      |
| 4. Auswirkungen einer vorangehenden Schrittmachertherapie                    | 100     |
| 5. Einfluss der verschiedenen Stimulationsmodi                               | 102     |
| 6. Ventrikuläre Dyssynchronie bei Patienten mit angeborenem Herzfehler       | 104     |
| Interventrikuläre Dyssynchronie  | 104     |
| Intraventrikuläre Dyssynchronie des Systemventrikels                         | 104     |
| 7. Prädiktive Parameter  | 106     |
| 8. Schlussfolgerung  | 107     |
| <br><b>VI Literaturverzeichnis</b>   | <br>109 |
| <br><b>VII Publikationen</b>   | <br>119 |
| <br><b>VIII Danksagung</b>   | <br>121 |

# **I Zusammenfassung**

## **1. Deutsche Version**

Diese Arbeit untersucht die Effektivität und Ansprechrate (Response) der kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) bei herzinsuffizienten Patienten mit angeborenem Herzfehler. Hierzu wurden 56 Patienten mit angeborenem Herzfehler und eingeschränkter systolischer Funktion des Systemventrikels eingeschlossen und frühpostoperativ, 3, 6 und 12 Monate nach Implantation des biventrikulären Schrittmachersystems echokardiographisch nachuntersucht. Zudem wurde bei allen Patienten der Herzinsuffizienzmarker NT-proBNP bestimmt.

In unserer Studie zeigten 70% aller eingeschlossenen Patienten ein positives Ansprechen auf eine CRT, wobei das Ansprechen auf eine CRT als relative Zunahme der systemventrikulären Ejektionsfraktion um  $\geq 20\%$  definiert wurde. Patienten profitierten am ehesten von einer CRT, wenn sie einen morphologisch linken Systemventrikel, eine geringe systemventrikuläre Ejektionsfraktion  $\leq 30\%$ , eine signifikante Verbreiterung des QRS-Komplexes und eine permanente subpulmonale Ventrikelstimulation aufwiesen. Dagegen profitierten vor allem Patienten mit einem morphologisch rechten Systemventrikel und nur mäßiggradig eingeschränkter systolischer Funktion (Ejektionsfraktion  $\approx 40\%$ ) eher nicht von einer CRT. Besonders bei Patienten mit permanenter subpulmonaler Ventrikelstimulation aufgrund eines kongenitalen oder postoperativ erworbenen AV-Blocks erwies sich die Aufrüstung auf ein biventrikuläres Schrittmachersystem als erfolgversprechend. Allerdings sollte gerade bei Patienten mit angeborenem Herzfehler die Indikation zur CRT aufgrund der komplexen Anatomie weiterhin unter individuellen Gesichtspunkten erfolgen. Um ein mögliches Nichtansprechen rechtzeitig erkennen zu können, sollten besonders in den ersten 6 Monaten unter CRT engmaschige Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden, da sich bereits in dieser Zeitspanne eine Tendenz zur Response beziehungsweise Non-Response anhand ausgewählter Parameter erkennen lässt. Eine kurzfristig eingestellte alleinige subpulmonale rechts- oder systemische linksventrikuläre Stimulation zeigte in der Gruppe der Responder – zumindest auf kurze Sicht – einen vergleichbaren Effekt wie eine biventrikuläre Stimulation. Bei den Non-Respondern hingegen führte eine alleinige subpulmonale rechts- oder systemische linksventrikuläre Stimulation in unserer Studie zu einer noch deutlicheren Abnahme der systemventrikulären Ejektionsfraktion als bei biventrikulärer Stimulation. Ob

dies als ein mögliches frühes Unterscheidungskriterium anzusehen ist, muss noch in weiteren Studien evaluiert werden.

## **2. Englische Version**

This study investigates the effects and response rate of cardiac resynchronization therapy (CRT) in patients with congenital heart disease. A total of 56 patients with different congenital heart defects and reduced systemic ventricular ejection fraction were enrolled into the study. Echocardiographic parameters were evaluated prior to CRT, in the early postoperative setting, as well as 3, 6, and 12 months after implantation of the CRT device. Moreover, concentrations of NT-proBNP were determined in all patients during follow-up.

Our study demonstrated a positive response to CRT in 70% of the studied patients with congenital heart disease. CRT response was defined as a relative increase of systemic ventricular ejection fraction of at least 20%. Patients were most likely to benefit from CRT if they had a systemic left ventricle, a systemic ventricular ejection fraction below 30%, a significant prolongation of QRS width, and prior apical pacing of the subpulmonary ventricle. In contrast, CRT proved to be less effective if applied to patients with a systemic morphological right ventricle or a moderately reduced systolic ventricular function (ejection fraction  $\approx$  40%). Upgrade to biventricular pacing proved to be very effective in patients paced in the subpulmonary ventricle due to congenital or postoperative AV block. Nevertheless, indication for CRT should always be individualized, and take into account the complex anatomy of patients with congenital heart disease. Since CRT may also be harmful to patients in terms of hemodynamic deterioration, patients should be followed-up closely within the first 6 months after CRT device implantation. Our study demonstrated that negative effects of CRT can easily be seen on echocardiography within the first months. In responders, exclusive systemic left or subpulmonary right ventricular pacing was as effective as biventricular pacing when tested in a short-term setting. However, a significant deterioration of hemodynamics was observed in non-responders. If this exclusive testing may be used to assess or even predict long-term CRT response in this cohort of patients still needs to be evaluated in larger trials.



## II Einleitung

Patienten mit angeborenem Herzfehler zeigen ein breites Spektrum an unterschiedlichen Krankheitsentitäten mit individuellen Ausprägungen auf. Generell beträgt die Prävalenz von angeborenen Herzfehlern unter den Lebendgeborenen derzeit ca. 1,1%, sodass von 1000 Neugeborenen 10 Kinder einen angeborenen Herzfehler aufweisen [1]. Bei totgeborenen Kindern beträgt die Prävalenz eines angeborenen Herzfehlers ca. 10% und stellt damit die häufigste angeborene Anomalie dar [2]. Insgesamt stellen angeborene Herzfehler ca. 20% aller kongenitalen Fehlbildungen dar [3].

Ein Teil der Patienten mit angeborenem Herzfehler entwickeln trotz erfolgreicher Korrekturoperation im Laufe ihres Lebens Arrhythmien, eine Herzinsuffizienz oder andere Restdefekte, die einen erneuten operativen oder katheterinterventionellen Eingriff erforderlich machen. Das Auftreten von Arrhythmien oder einer Herzinsuffizienz stellt meistens eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität für die Betroffenen dar und ist mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden. Dabei kann das vom Organismus benötigte Herzzeitvolumen nicht mehr komplett beziehungsweise nur teilweise aufrecht erhalten werden, was in einer eingeschränkten körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit der Patienten resultiert.

Die Entstehung einer Herzinsuffizienz bei Patienten mit angeborenem Herzfehler ist multifaktoriell bedingt. Chronische Volumen- und Druckbelastung beziehungsweise erhöhte Vor- und Nachlast, verminderte regionale und globale Kontraktilität, Herzrhythmusstörungen und diastolische Funktionseinschränkung stehen in enger Beziehung zueinander und führen letztendlich zu einer globalen Einschränkung der systolischen Pumpfunktion der systemischen Herzkammer. Ebenso entstehen Erregungsleitungsstörungen, die entweder schon kongenital bedingt sind, oder durch die Korrekturoperation am Herzen erworben wurden. Diese können wiederum zu einem gestörten, d.h. dyssynchronen Kontraktionsablauf der Systemkammer führen und somit die Pumpleistung weiter beeinträchtigen. Insbesondere Patienten mit einem korrigierten angeborenen rechtsseitigen Herzfehler (wie der Fallot-Tetralogie), Patienten mit einem morphologisch rechten Ventrikel in Systemposition (wie bei ccTGA oder d-TGA nach Vorhofumkehr-Operation) oder Patienten mit einem univentrikulären Herzen und Fontanzirkulation sind für das Auftreten einer Herzinsuffizienz prädestiniert. So entwickeln

ca. 20% der Patienten mit korrigierter Fallot-Tetralogie, ca. 22% der Patienten mit ccTGA, ca. 32% der Patienten mit d-TGA nach Vorhofumkehr-OP und ca. 40% der Patienten mit univentrikulärem Herzen eine symptomatische Herzinsuffizienz [4].

Eine vorliegende Herzinsuffizienz wird in der Regel medikamentös therapiert. Bei Patienten mit angeborenem Herzfehler ist es jedoch extrem wichtig, zunächst nach eventuell vorliegenden Restdefekten wie z.B. Klappeninsuffizienzen oder Restenosen zu fahnden. Diese sollten dann auch katheterinterventionell oder operativ beseitigt werden, bevor eine Herzinsuffizienztherapie eingeleitet wird. Bei der akuten Herzinsuffizienz werden individuelle konservative Maßnahmen wie Bettruhe, Hochlagerung des Oberkörpers und Sauerstoffgabe durchgeführt, um jegliche körperliche Anstrengung und zusätzliche Belastung des Herzens zu vermeiden. Meistens kommen in diesem Stadium Diuretika und nachlastsenkende Medikamente zum Einsatz. In schweren Fällen müssen positiv inotrope Substanzen gegeben werden. Nach hämodynamischer Stabilisierung des Patienten wird eine orale medikamentöse Therapie eingeleitet, die heutzutage aus einem ACE-Hemmer, einem niedrig-dosierten  $\beta$ -Blocker, Diuretika, Aldosteronantagonisten und gegebenenfalls Herzglykosiden besteht. ACE-Hemmer senken sowohl die Vor- als auch die Nachlast und stellen die tragende Säule der Herzinsuffizienz-Therapie dar [5,6,7,8]. Bei Unverträglichkeit eines ACE-Hemmers kommen auch Angiotensin II<sub>1</sub>- Rezeptorantagonisten (abgekürzt AT<sub>1</sub>-Blocker) zur Nachlastreduktion in Frage [6,9]. Aldosteronantagonisten sind schwach wirksame Diuretika, die zusätzlich antifibrotische Eigenschaften besitzen und in niedriger Dosierung sogar einen deutlichen Überlebensvorteil bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz erbracht haben, weshalb sie ebenfalls in die Standardtherapie der chronischen Herzinsuffizienz aufgenommen wurden [6,10,11].  $\beta$ -Blocker in niedriger Dosierung verbessern ebenfalls sowohl die Symptomatik als auch die Langzeitprognose dieser Patienten [5,6,12,13]. Seit kurzem wurde der I<sub>f</sub> – Kanalhemmer Ivabradin in die Leitlinien zur Therapie der chronischen Linksherzinsuffizienz aufgenommen. Diese Substanz kommt zum Einsatz, wenn unter maximal tolerierter  $\beta$ -Blocker-Therapie die Herzfrequenz des Patienten immer noch über 70/min liegen sollte [14].

Bei Nichtansprechen der medikamentösen Therapie kommt bei ausgewählten Patienten als weitere Therapieoption die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) in Frage. Bei der kardialen Resynchronisationstherapie wird ein konventionelles Zweikammer-Schrittmachersystem mit einer zusätzlichen Sonde im Koronarvenensinus oder einer epikardialen Sonde über dem Systemventrikel implantiert. Damit ist eine biventrikuläre

Stimulation, d.h. die Stimulation sowohl der rechten als auch der linken Herzkammer möglich, sodass ein dyssynchroner Kontraktionsablauf wieder normalisiert, d.h. resynchronisiert werden kann. Laut Empfehlungen der European Society of Cardiology zur Diagnostik und Therapie der chronischen Herzinsuffizienz ist die Implantation eines solchen biventrikulären Schrittmachersystems erst dann bei einem Patienten indiziert, wenn trotz optimierter Herzinsuffizienztherapie weiterhin eine eingeschränkte Funktion des Systemventrikels mit einer Ejektionsfraktion  $< 35\%$ , ein NYHA-Stadium III oder IV, ein enddiastolischer Diameter des Systemventrikels  $> 55$  mm und ein kompletter Linksschenkelblock mit einer QRS-Breite  $\geq 150$  ms vorliegt [6]. Zusätzlich sollten Patienten mit einem kompletten Linksschenkelblock und einer QRS-Breite  $\geq 120$  ms zwei von drei weiteren Kriterien erfüllen: 1. Aorten-Präejektionsintervall  $\geq 140$  ms, 2. intraventrikuläres Delay  $\geq 40$  ms, 3. eine verspätete Kontraktion der hinteren Systemkammerwand in Relation zum interventrikulären Septum (SPWMD). Der komplette Linksschenkelblock ist ein häufiger Befund bei herzinsuffizienten Patienten und zeigt sich unter anderem in einer QRS-Verbreiterung  $\geq 120$  ms. Durch den Linksschenkelblock kann es zu einer zeitlich verzögerten Kontraktion und Relaxation der Systemkammer beziehungsweise einer verlängerten Systolen- und verkürzten Diastolendauer kommen, was mit einer Abnahme des Füllungsvolumens und der Ejektionsfraktion einhergehen kann. Auch hier ist das primäre Ziel der kardialen Resynchronisationstherapie eine Wiederherstellung des synchronen Kontraktionsablaufs beider Herzkammern und damit einer verbesserten systolischen Pumpfunktion. Bei Patienten mit einer systemventrikulären Ejektionsfraktion  $< 35\%$  ist die Implantation eines CRT-Systems mit gleichzeitiger Defibrillationsfunktion mittels internem Kardioverter-Defibrillator notwendig, da diese Patienten aufgrund von ventrikulären Tachyarrhythmien ein erhöhtes Risiko für einen plötzlichen Herztod aufweisen [15,16]. Erste Studien bei Erwachsenen und Kindern mit angeborenem Herzfehler mit einem biventrikulären Schrittmachersystem zeigen eine deutliche Verbesserung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit und Lebensqualität [17]. Mehrere multizentrische und randomisierte Studien weisen neben der Verbesserung der Lebensqualität und der NYHA-Klasse auch eine Abnahme des enddiastolischen Diameters des Systemventrikels auf, was als „reverse remodelling“ bezeichnet wird [6,16,18,19]. Trotz der vielversprechenden Ansätze dieser Therapie gibt es auch Patienten, die nicht auf die biventrikuläre Stimulation ansprechen. Die Rate der nicht-ansprechenden Patienten (sogenannte Non-Responder) liegt bei ca. 11 - 18% [17,79], wobei die Ursache für das Versagen der Therapie noch nicht geklärt ist.

Sollte sich die Herzinsuffizienz trotz all der bisher genannten Maßnahmen weiter verschlechtern, besteht darüber hinaus noch die Möglichkeit einer operativen Behandlung, wie z.B. die Anlage eines extrakorporalen Herzunterstützungssystems (Assist-Device) oder als letzte Option die Herztransplantation, die allerdings durch den erheblichen Mangel an Spenderorganen, vor allem im pädiatrischen Bereich, sehr limitiert ist.

Damit eine CRT optimal ansprechen kann, ist sowohl eine individuelle Einstellung der AV-Überleitungszeit, die zu einer Verlängerung der diastolischen Füllungszeit der Ventrikel führt, als auch des VV-Verzögerungsintervalls, d.h. der zeitlichen Verzögerung zwischen rechts- und linksventrikulärer Stimulation, von Bedeutung. Neuere Studien zeigen, dass durch Optimierung beider Parameter eine Normalisierung des intraventrikulären Delays und damit des dyssynchronen Kontraktionsablaufs, als auch eine Verbesserung der Hämodynamik zu erzielen ist [22]. Allerdings wurde noch nie eine direkte Gegenüberstellung der Effekte einer isolierten links- beziehungsweise rechtsventrikulären Stimulation mit einer biventrikulären Stimulation auf die elektromechanischen Delays und die damit verbundenen Auswirkungen auf die regionale und globale Funktion der Systemkammer bei Patienten mit angeborenem Herzfehler untersucht.

Die vorliegende Arbeit überprüft, wie hoch die Erfolgsrate als auch die Non-Responder-Rate bei Patienten mit angeborenem Herzfehler unter kardialer Resynchronisationstherapie ist und welche Patientengruppe von einer CRT profitiert. Ebenso werden die Effekte der alleinigen subpulmonalen rechts- beziehungsweise systemischen linksventrikulären als auch biventrikulären Stimulation auf die Funktion des Systemventrikels und die elektromechanischen Verzögerungsintervalle (Delays) untersucht. Hierzu wurde ein intraindividuelles Vorgehen gewählt. Aufgrund der intraindividuellen Überprüfung der verschiedenen Stimulationsmodi wird geklärt, ob eine biventrikuläre Stimulation den anderen Stimulationsmodi, vor allem einer alleinigen systemischen linksventrikulären Stimulation, tatsächlich überlegen ist.

### **III Material und Methodik**

#### **1. Studiendesign**

Die Untersuchung wurde in Form einer offenen, prospektiven und multizentrischen Studie am Deutschen Herzzentrum Berlin, Deutschen Herzzentrum München, Herzzentrum des Universitätsklinikums Aachen, in der Abteilung für Kardiologie der Medizinischen Universitätsklinik Wien und in der Pädiatrischen Kardiologie des Universitätsklinikums des Saarlandes durchgeführt. Die erhobenen Daten wurden durch das Kompetenznetz für Angeborene Herzfehler (Berlin) gesammelt und zur Verfügung gestellt. Die Studie wurde gemäß den Richtlinien der „Good Clinical Practice“ (GCP) und der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Insgesamt 56 Patienten mit angeborenem Herzfehler und chronischer Herzinsuffizienz wurden in die Studie eingeschlossen. 37/56 (66,1%) Patienten wurden im Rahmen dieser Studie randomisiert und durchliefen eine Cross-Over-Phase, bei der die biventrikuläre Stimulationstherapie für jeweils 3 Monate an- beziehungsweise ausgeschaltet war. Die klinische Nachbeobachtung der Patienten erfolgte insgesamt über 1 Jahr mit Untersuchungen 3, 6 und 12 Monate nach Implantation des biventrikulären Schrittmachersystems.

#### **2. Studienpopulation**

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit angeborenem Herzfehler und chronischer Herzinsuffizienz mit einer absoluten Ejektionsfraktion des Systemventrikels  $\leq 40\%$ , einem NYHA-Stadium II-IV und einer QRS-Dauer in 2 entsprechenden EKG-Ableitungen von  $\geq 120$  ms, die trotz optimierter medikamentöser Therapie keine ausreichende Besserung der Ventrikelfunktion aufwiesen.

Von der Studie ausgeschlossen waren schwangere Patientinnen und Patientinnen, die sich noch in der Stillzeit befanden, Patienten mit pulmonaler Hypertonie, Patienten, bei denen die Lebenserwartung  $< 1$  Jahr aufgrund einer nicht-kardialen konsumierenden oder systemischen Erkrankung war, sowie Patienten mit einer vermutlich schlechten Compliance. Patienten, die innerhalb von 6 Wochen vor geplanter kardialer Resynchronisationstherapie eine perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) oder Kardiomyoplastie erhielten, einen

Myokardinfarkt beziehungsweise eine instabile Angina pectoris entwickelten oder auch einen cerebralen Insult erlitten, wurden ebenfalls nicht in die Studie eingeschlossen. Als weitere Ausschlusskriterien galten ein anhaltender Medikamenten-, Drogen- oder Alkoholabusus, sowie die gleichzeitige Teilnahme an anderen Studien.

Alle Patienten beziehungsweise ihre gesetzlichen Vertreter hatten nach eingehender Aufklärung über Ablauf, Ziel und Risiken der Studie schriftlich ihr Einverständnis erklärt.

An der Studie nahmen 56 Patienten mit angeborenem Herzfehler und chronischer Herzinsuffizienz teil, von denen 39 (69,6%) männlich und 17 (30,4%) weiblich waren. Das mittlere Alter der Patienten betrug  $25 \pm 17,6$  Jahre (1 – 71 Jahre).

11/56 (19,6%) Patienten wiesen als kardiale Grunderkrankung eine kongenital korrigierte Transposition der großen Gefäße, 5/56 (8,9%) Patienten eine D-Transposition der großen Gefäße mit Vorhofumkehroperation, 8/56 (14,3%) Patienten eine korrigierte Fallot'sche Tetralogie, 1/56 (1,8%) Patienten eine nicht-korrigierte Fallot'sche Tetralogie, 6/56 (10,7%) Patienten eine korrigierte Aortenisthmusstenose und 8/56 (14,3%) Patienten eine dilatative Kardiomyopathie auf. Bei 4/56 (7,1%) Patienten lag ein kongenitaler AV-Block III° und bei 3/56 (5,4%) Patienten ein atrioventrikulärer Septumdefekt vor. 3/56 (5,4%) Patienten hatten eine korrigierte Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt und 3/56 (5,4%) Patienten einen korrigierten Ventrikelseptumdefekt. Bei je einem Patienten lag ein Aorto-pulmonales Fenster, ein korrigierter ASD, ein korrigierter Truncus arteriosus communis und ein univentrikuläres Herz vor.

**Tabelle 1: Kardiale Hauptdiagnosen aufgeteilt nach Ventrikelmorphologie.**

| Systemischer LV<br>(n=39) |        | Systemischer RV<br>(n=16) |        | Univentrikuläres Herz<br>(n=1) |        |
|---------------------------|--------|---------------------------|--------|--------------------------------|--------|
| Diagnose                  | Anzahl | Diagnose                  | Anzahl | Diagnose                       | Anzahl |
| DCM                       | 8      | cc-TGA                    | 11     | SV                             | 1      |
| TOF                       | 9      | d-TGA                     | 5      |                                |        |
| ISTA                      | 6      |                           |        |                                |        |
| AV-Block III°             | 4      |                           |        |                                |        |
| AVSD                      | 3      |                           |        |                                |        |
| PA + VSD                  | 3      |                           |        |                                |        |
| VSD                       | 3      |                           |        |                                |        |
| Andere                    | 3      |                           |        |                                |        |

DCM = Dilatative Kardiomyopathie, TOF = Fallot'sche Tetralogie, ISTA = Aortenisthmusstenose, AVSD = atrioventrikulärer Septumdefekt, PA + VSD = Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt, VSD = Ventrikelseptumdefekt, cc-TGA = kongenital korrigierte Transposition der großen Arterien, D-TGA = D-Transposition der großen Arterien, SV = singulärer Ventrikel.

Somit hatten 40/56 (71,4%) Patienten einen morphologisch linken Ventrikel und 16/56 (28,6%) Patienten einen morphologisch rechten Ventrikel in Systemposition.

Bei 12/56 (21,4%) Patienten war keine Korrekturoperation des angeborenen Herzfehlers oder sonstiger chirurgischer Eingriff am Herzen durchgeführt worden. Bei 12/56 (21,4%) Patienten war nur eine einzige Operation, nämlich die Korrekturoperation durchgeführt worden. Bei 32/56 (57,1%) Patienten waren hingegen mehrere Re-Operationen erforderlich.

Postoperativ wiesen 19/56 (33,9%) Patienten einen chirurgisch erworbenen AV-Block III° auf, der bei 7/19 (36,8%) Patienten die Implantation eines DDD-Schrittmachers notwendig machte. 4/56 (7,1%) Patienten hatten einen kongenitalen AV-Block III° und waren bereits mit einem VVI-Schrittmacher versorgt. Bei 10 weiteren Patienten bestand eine Indikation zur DDD-Schrittmacher-Therapie wegen intermittierender höhergradiger AV-Blockierungen. 3/56 (5,4%) Patienten hatten ein Sick-Sinus-Syndrom und wurden daher ebenfalls mit einem DDD-Schrittmacher ausgestattet.

Insgesamt 36/56 (64,3%) Patienten waren daher vor Studieneinschluss bereits mit einem Herzschrittmacher versorgt worden. Die durchschnittliche Stimulationsdauer betrug im Mittel  $98 \pm 89$  Monate (1 - 300 Monate). Dabei waren 7/36 (19,4%) Patienten mit einem 1-Kammer- und 28/36 (77,8%) Patienten einem 2-Kammer-Schrittmachersystem versorgt. Bei einem Patienten sind die Dauer und die Art des Schrittmachersystems unbekannt. Zusätzlich waren 21/36 (58,3%) Patienten mit einem ICD ausgestattet. Bei diesen Patienten erfolgte die Implantation einer zusätzlichen Elektrode im systemischen Ventrikel, da aufgrund der permanenten Stimulation des subpulmonalen Ventrikels eine systemventrikuläre Dyssynchronie mit Einschränkung der systolischen systemventrikulären Funktion vorlag.

36/56 (64,3%) Patienten wurden mit einem ACE-Hemmer (z.B. Captopril, Enalapril, Lisinopril), 53/56 (94,6%) Patienten mit einem  $\beta$ -Blocker (z.B. Atenolol, Metoprolol, Carvedilol), 49/56 (87,6%) Patienten mit Diuretika (z.B. Furosemid, Hydrochlorothiazid), 3/56 (5,3%) Patienten mit einem Aldosteronantagonisten (z.B. Spironolacton, Eplerenon), 20/56 (35,7%) Patienten mit einem AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten (z.B. Losartan, Candesartan, Valsartan) und 13/56 (23,2%) Patienten mit Herzglykosiden (Digoxin) medikamentös therapiert. 18/56 (32%) Patienten wurden zusätzlich mit Antiarrhythmika (z.B. Amiodaron, Flecainid) behandelt.

19/56 (33,9%) Patienten konnten der NYHA-Klasse II, 33/56 (58,9%) Patienten der NYHA-Klasse III und 4/56 (7,1%) Patienten der NYHA-Klasse IV zugeordnet werden.

Die Ejektionsfraktion des Systemventrikels lag bei den Patienten vor der Implantation des CRT-Systems im Mittel bei  $26,7 \pm 8,6\%$  (10,2 – 41,7%).

Die mittlere QRS-Breite betrug vor der Implantation des CRT-Systems  $165,2 \pm 41,7$  ms (100 – 360 ms).

Bei 28/56 (50%) Patienten lag die transkutan gemessene Sauerstoffsättigung zwischen 98 - 100%, bei 17/56 (30,4%) Patienten zwischen 95 - 97%, bei 2/56 (3,6%) Patienten zwischen 90 - 94% und bei 2/56 (3,6%) Patienten  $< 85\%$ .

Der systolische Blutdruck betrug durchschnittlich  $112,7 \pm 19,3$  mmHg (74 – 168 mmHg) und der diastolische Blutdruck  $62,9 \pm 12,1$  mmHg (36 – 98 mmHg). Der mittlere Blutdruck lag bei  $79,3 \pm 13,9$  mmHg (54 – 135 mmHg).

Die NT-proBNP-Konzentrationen lagen durchschnittlich bei  $4.087,7 \pm 6.045,5$  pg/ml (58 – 34.868 pg/ml).

Bei 38/56 (67,8%) Patienten konnte eine Insuffizienz der systemischen AV-Klappe unterschiedlichen Ausmaßes nachgewiesen werden: Bei 20/56 (35,7%) Patienten lag eine leichte, bei 14/56 (25%) Patienten eine mäßige und bei 4/56 (7,1%) Patienten eine schwere atrioventrikuläre Klappeninsuffizienz vor. Bei 18/56 (32,1%) Patienten konnte keine AV-Klappeninsuffizienz nachgewiesen werden.

Die erhobenen Daten wurden mit alters- und geschlechtskompatiblen gesunden Probanden (freiwillige Studenten, Klinikpersonal oder Kinder mit akzidentellem Herzgeräusch) verglichen. Die klinischen Daten der Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe sind in Tabelle 2 aufgeführt.

**Tabelle 2: Charakteristik von Patienten und gesunden Kontrollprobanden.**

|   | <b>Patienten<br/>(n=56)</b> | <b>Kontrollen<br/>(n=56)</b> | <b>p-Wert</b> |
|---|-----------------------------|------------------------------|---------------|
| <b>Geschlecht (♂/♀)</b>                               | 39 / 17                     | 37 / 19                      | n.s.          |
| <b>Alter (Jahre)</b>                                  | $25 \pm 17,6$               | $24,6 \pm 16,9$              | n.s.          |
| <b>NYHA Klasse II / III / IV</b>                      | 19 / 33 / 4                 | -                            | -             |
| <b>Ejektionsfraktion des<br/>Systemventrikels (%)</b> | $26,7 \pm 8,6$              | $60,8 \pm 4,4$               | $< 0,001$     |
| <b>QRS – Breite (ms)</b>                              | $165,2 \pm 41,7$            | $94,3 \pm 19,1$              | $< 0,001$     |

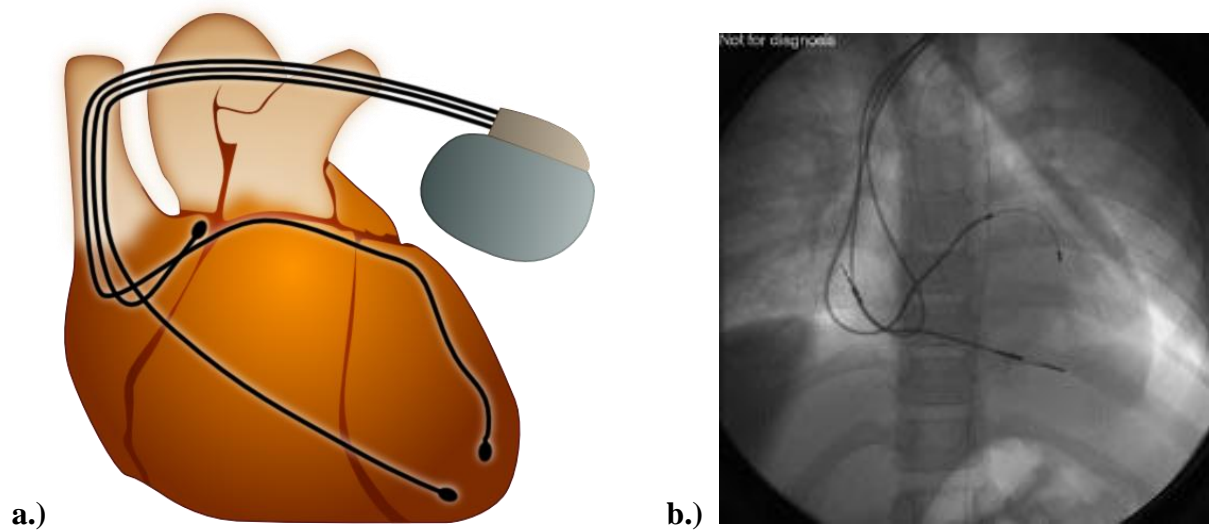


### 3. Biventrikuläre Schrittmachersysteme

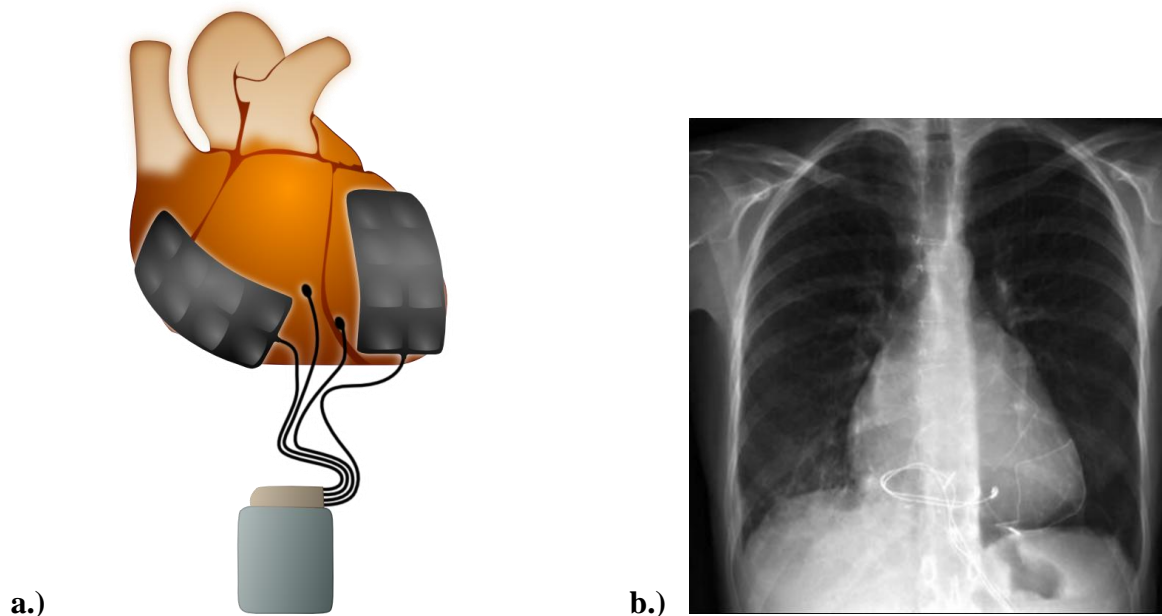
#### 3.1 Implantation

Die Implantation des biventrikulären Schrittmachersystems erfolgte beim Großteil der Patienten (> 90%) in Lokalanästhesie und Sedation. Bei einigen wenigen Patienten war aufgrund schwieriger anatomischer Verhältnisse allerdings eine Vollnarkose indiziert.

Bei Verwendung eines endokardialen Elektrodensystems wird ein transvenöser Zugang über die rechte beziehungsweise linke Vena cephalica gewählt. Das endokardiale System besteht aus 3 Elektroden, die im rechten Atrium und im subpulmonalen Ventrikel sowie im Koronarvenensinus platziert werden. Bei der Platzierung der Koronarsinus-Sonde sollte darauf geachtet werden, dass die Elektrode so lateral wie möglich zu liegen kommt, um eine ausreichend effektive Stimulation des Systemventrikels zu gewährleisten. Bei komplexer Anatomie kann bei einigen Patienten eine laterale Mini-Thorakotomie oder mediane Sternotomie mit Implantation einer epimyokardialen Patch-Elektrode zur Stimulation des Systemventrikels erforderlich werden. Nach Platzierung der Elektroden erfolgt zunächst die Testung derselben. Durch Messung der intrakardial abgeleiteten Elektrogramm-Amplitude und Anstiegssteilheit des wahrgenommenen Signals wird zunächst die Wahrnehmungsfunktion (Sensing) der Elektroden überprüft. Danach erfolgt die Bestimmung der Reizschwelle, die möglichst niedrig sein sollte, um einerseits eine niederenergetische Stimulation des Herzens und andererseits eine lange Laufzeit des Schrittmachersystems zu gewährleisten. Sobald die optimale Platzierung aller Elektroden gefunden ist, werden die Elektroden festgenäht und an den Konnektorblick des Schrittmacheraggregates angeschlossen. Hier erfolgt nun noch einmal die Testung der Wahrnehmungsparameter, der Reizschwelle und der Elektrodenwiderstände, um eine optimale Funktion des gesamten Systems zu gewährleisten. Bei kardialen Resynchronisationssystemen mit Defibrillationsfunktion ist eine zusätzliche Testung des internen Defibrillators mit Induktion von Kammerflimmern und Terminierung der Arrhythmie durch Abgabe eines biphasischen Stromstoßes erforderlich. Dabei sollte die zur Terminierung von Kammerflimmern notwendige Energie nicht mehr als 20 Joule betragen. Ist die intraoperative Testung abgeschlossen, wird das Schrittmacheraggregat subkutan links- oder rechtspectoral in die dort vorpräparierte Tasche geschoben und mit einer intrakutanen Hautnaht verschlossen. Die Abbildungen 1 und 2 zeigen eine schematische Übersicht der verschiedenen Elektrodensysteme eines biventrikulären Schrittmachersystems.



**Abbildung 1: Schematische Darstellung (a.) und Röntgen-Aufnahme (b.) eines biventrikulären Schrittmachersystems mit transvenösen Sonden.** Die Elektroden werden transvenös jeweils im rechten Atrium und im subpulmonalen Ventrikel platziert. Die dritte Elektrode wird über den Sinus coronarius in die mittlere oder posteriore Vena cardia magna vorgeschoben und sollte so weit wie möglich lateral zu liegen kommen, um eine effektive Stimulation des Systemventrikels zu gewährleisten.



**Abbildung 2: Schematische Darstellung (a.) und Röntgen-Aufnahme (b.) eines biventrikulären Schrittmachersystems mit epimyokardialen Patch-Elektroden.** Die epimyokardialen Patch-Elektroden werden üblicherweise auf das Epikard aufgenäht, sodass meistens eine Thorakotomie zur Platzierung notwendig ist.

Bei insgesamt 30/56 (53,6%) Patienten konnte ein komplett endokardiales Elektrodensystem mit transvenöser Sondenplatzierung implantiert werden. Bei 19/56 (33,9%) Patienten musste die Elektrode zur Stimulation des Systemventrikels epimyokardial mittels lateraler Mini-Thorakotomie beziehungsweise medianer Sternotomie platziert werden. 7/56 (12,5%) Patienten erhielten ein komplett epimyokardiales Elektrodensystem.

Bei 34/56 (60,7%) Patienten wurde ein rein biventrikuläres Schrittmachersystem (CRT-P) und bei 21/56 (37,5%) Patienten ein biventrikuläres Schrittmachersystem mit integrierter Defibrillationsfunktion (CRT-D) implantiert. Bei einem Patienten ist diese Information unbekannt.

Im Wesentlichen wurden Schrittmachermodelle der Firma Guidant und Medtronic verwendet, wobei 12/56 (21,4%) Patienten das Modell Contak Renewal der Firma Guidant, 26/56 (46,4%) Patienten das Modell Insync III der Firma Medtronic und 11/56 (19,6%) Patienten das Modell Concerto beziehungsweise Consulta der Firma Medtronic erhielten. Bei den Modellen Contak Renewal, Concerto und Consulta handelt es sich um biventrikuläre Schrittmachersysteme mit integrierter Defibrillationsfunktion, während das Modell Insync III ein rein biventrikuläres Schrittmachersystem darstellt. Weitere 2 Patienten erhielten das Modell Stratos (CRT-P) von der Firma Biotronic, weitere 2 Patienten das Modell Cognis (CRT-D) der Firma Boston Scientific, 1 Patient das Modell Ovatio (CRT-D) der Firma Sorin und 1 Patient das Modell Syncra (CRT-P) der Firma Medtronic. Bei einem Patienten ist das Modell unbekannt.

### **3.2 Perioperativer Verlauf und Geräte-Programmierung**

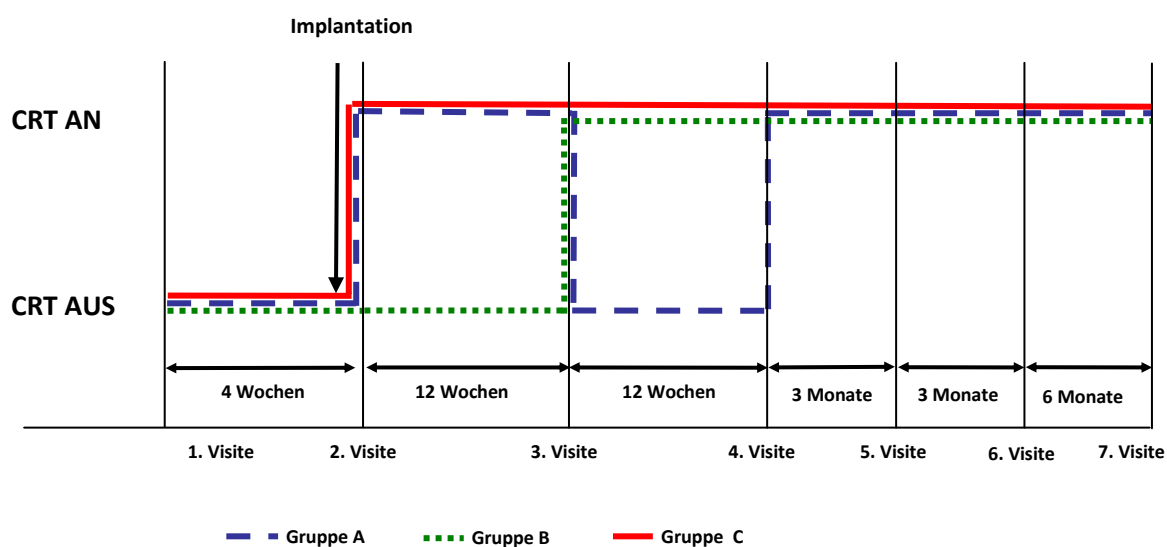
Im Vergleich zu konventionellen Schrittmachersystemen und implantierbaren Kardioverter Defibrillatoren (ICD) weisen CRT-Systeme eine generell höhere perioperative (13,8%) und postoperative (10%) Komplikationsrate auf [16,24]. Die Rate an interventionsbedürftigen Komplikationen eines Schrittmachersystems schwankt je nach Literaturangaben zwischen 2 bis 11% [25,26,27]. Das Risiko einer Infektion des Schrittmachersystems beziehungsweise einer Wundinfektion der Generatortasche oder einer Sondenendokarditis beläuft sich auf etwa 0,25 bis 2,1% [25-29].

Bei 2/26 (7,7%) Patienten wurde aufgrund einer Infektion des biventrikulären Schrittmachersystems eine hochdosierte intravenöse Antibiotikatherapie notwendig, und das Aggregat inklusive der Elektroden musste bei diesen Patienten 2 beziehungsweise 9 Monate nach der Implantation wieder explantiert werden. Nach einigen Wochen antibiotischer Therapie erfolgte dann bei diesen Patienten die Reimplantation eines neuen biventrikulären Schrittmachersystems mit epimyokardialen Elektrodensystem.

Bei 6/56 (10,7%) Patienten trat perioperativ eine Sondendislokation auf, wobei 2 Patienten durch Zwerchfellzuckungen auffielen. Insgesamt gehören Sondendislokationen zu den häufigsten perioperativen Komplikationen, die mit ca. 3,4% beschrieben werden, wobei die systemventrikuläre Sonde häufiger disloziert als die Elektrode im subpulmonalen Ventrikel oder im rechten Atrium [26]. Das Auftreten interventionsbedürftiger Blutungen wird in der Literatur mit einer Wahrscheinlichkeit von etwa 0,04 bis 1,1% angegeben [25-30]. Bei 2/56 (3,6%) Patienten traten revisionsbedürftige Einblutungen in die Schrittmachertasche und bei einem weiteren Patienten eine akute Blutung durch eine Perforation auf. 1/56 (1,8%) Patienten wies eine Schrittmacherdysfunktion mit Exit-Block und fehlendem Sensing der Vorhofelektrode auf, sodass eine Revision der Elektrode erforderlich war. Bei 3/56 (5,4%) Patienten bildeten sich unmittelbar postoperativ ein Pleura- und bei 2/56 (3,6%) Patienten ein Perikarderguss aus. 2/56 (3,6%) Patienten entwickelten einen Pneumothorax, der mittels Pleuradrainge behandelt wurde und weitere 2 Patienten entwickelten akute, jedoch nicht näher bezeichnete Herzrhythmusstörungen.

Nachdem sich alle Patienten von der Implantation des biventrikulären Schrittmachersystems gut erholt hatten, wurde die gemäß Studienprotokoll vorgesehene Programmierung desselben vorgenommen. Bei 19/56 (33,9%) Patienten wurde die biventrikuläre Stimulationsfunktion direkt nach der Implantation des Schrittmachers aktiviert und beibehalten. 37/56 (66,1%) Patienten nahmen an der Studie CARE-CHD teil und wurden in die Gruppen A oder B randomisiert. Dabei ist in Gruppe A für die ersten 3 Monate eine kontinuierliche biventrikuläre Stimulation vorgesehen, mit anschließender Ausprogrammierung der biventrikulären Stimulationsfunktion für einen Zeitraum von weiteren 3 Monaten. In dieser Phase weist der Patient dann entweder einen Eigenrhythmus auf oder erhält eine konventionelle Zweikammerstimulation. Nach Ablauf dieser Phase wird die biventrikuläre Stimulationsfunktion wieder reaktiviert und bis zum Studienende beibehalten. In Gruppe B erfolgt in den ersten 3 Monaten keine biventrikuläre Stimulation; sie wird erst nach dieser

Zeit aktiviert und bis zum Studienende beibehalten. Die Gruppe C wurde als Not- und Rückfallvariante mit kontinuierlicher biventrikulärer Stimulation für Patienten mit sehr schlechter Ventrikelfunktion oder Verschlechterung der Ventrikelfunktion in der Ausschaltphase eingerichtet. Abbildung 3 zeigt eine schematische Darstellung des Cross-over-Designs von den Patienten, die an der CARE-CHD-Studie teilgenommen haben.



**Abbildung 3: Studienablauf inklusive Cross-over-design von CARE-CHD [31].**

8/37 (21,6%) Patienten wurden in Gruppe A, 5/37 (13,5%) Patienten in Gruppe B und 23/37 (62,2%) Patienten in Gruppe C randomisiert. Einige Patienten hatten einer Randomisierung nicht zugestimmt, sodass diese direkt zu Studienbeginn der Gruppe C zugeteilt wurden. Bei einem Patienten wurde erst bei Visite 4 das CRT-System aktiviert.

#### 4. Patientennachsorge (Follow-up)

Nach der Entlassung wurden die Patienten regelmäßig in 3-monatlichen Abständen zur Kontrolluntersuchung einbestellt. Dabei wurden bei jedem Patienten eine ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung, ein 12 Kanal-Ruhe-EKG, eine transthorakale Echokardiographie, eine venöse Blutentnahme und eine Kontrolle des biventrikulären Schrittmachersystems durchgeführt.

Im anamnestischen Gespräch wurden die Patienten besonders hinsichtlich ihrer körperlichen Belastbarkeit befragt, um sie einem NYHA-Stadium zuordnen zu können (Abbildung 4). Zudem wurden sie nach möglicherweise aufgetretenen Herzsensationen beziehungsweise Muskelzuckungen oder aufgetretenen Schockentladungen gefragt. Bei der körperlichen Untersuchung wurden besonders auf klinische Zeichen der kardialen Links- oder Rechtsherzdekompensation geachtet, sowie die Wundverhältnisse und regelrechte Position des Schrittmacheraggregates überprüft. Zudem wurden klinische Standardparameter wie Größe, Gewicht, Blutdruck und Herzfrequenz erfasst und die medikamentöse Therapie inklusive Dosierungsänderungen dokumentiert. Zur Erfassung der QRS-Breite wurde bei jedem Patienten standardmäßig ein 12 Kanal-Ruhe-EKG abgeleitet.

| Stadium    | Definition   | Beschwerden   |
|------------|--|---|
| <b>I</b>   | Herzerkrankung liegt vor, aber ohne körperliche Einschränkung  | Keine   |
| <b>II</b>  | Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit                             | Körperliche Belastung verursacht Luftnot, Erschöpfung, Angina pectoris, Rhythmusstörungen |
| <b>III</b> | Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit bei normaler Tätigkeit | Leichte Belastung verursacht schon die obig genannten Symptome                            |
| <b>IV</b>  | Herzerkrankung mit Symptomen in Ruhe   |   |

**Abbildung 4: Einteilung der Funktionsklasse von herzkranken Patienten gemäß New York Heart Association (NYHA).**

Bei der transthorakalen Echokardiographie wurde vor allem auf die Zunahme der Herzdimensionen oder Klappeninsuffizienzen als auch auf die globale Kontraktilität des Systemventrikels geachtet. Zudem wurde bei jedem Patienten das Velocity-Time-Integral (VTI) über der Aortenklappe bestimmt, welches indirekt ein Maß für das Schlagvolumen darstellt. Bei allen Patienten wurden die echokardiographischen Aufnahmen zur späteren Auswertung digital gespeichert. Die genaue Analyse und Auswertung der echokardiographischen Aufnahmen ist in Kapitel 5 beschrieben.

Die venöse Blutentnahme diente der Bestimmung routinemäßiger Laborparameter als auch des Herzinsuffizienzmarkers NT-proBNP. Da alle Patienten eine optimierte Herzinsuffizienz-Therapie erhielten, galt es insbesondere, die Elektrolyte und Nierenretentionswerte zu überprüfen. Bei Patienten mit Marcumar-Therapie wurden zusätzlich der Quick-Wert beziehungsweise die INR bestimmt, um eine effektive Antikoagulation gewährleisten und gegebenenfalls eine Anpassung der Marcumar-Medikation vornehmen zu können. Bei Patienten unter Cordarex (= Amiodaron) -Medikation erfolgte zusätzlich die Bestimmung von Leber- und Schilddrüsenwerten.

Die technische Kontrolle des biventrikulären Schrittmachersystems beinhaltete die Bestimmung der Wahrnehmungs- und Reizschwellen sowie die Messung der Impedanzen (Widerstände) aller 3 Elektroden. Bei der Reizschwellen-Testung der Koronarsinus-Elektrode wurde insbesondere auf die Provokation von Zwerchfellzuckungen geachtet und gegebenenfalls die Amplitude auf einen Wert knapp oberhalb der ermittelten Reizschwelle programmiert. Mögliche Elektrodendislokationen wurden per Röntgenbild ausgeschlossen. Weiterhin wurden die seit der letzten Kontrolle dokumentierten Arrhythmie-Episoden erfasst, um gegebenenfalls die Einleitung einer antiarrhythmischen Therapie vornehmen zu können.

Insgesamt 42/56 (75%) Patienten konnten alle vorgesehenen Kontrolluntersuchungen (Visiten) komplettieren. Die Visite vor der Entlassung wurde von 50/56 (89,9%) Patienten, die Visite nach 3 Monaten und 6 Monaten von 52/56 (92,9%) Patienten und die Visite nach 12 Monaten von 48/56 (85,7%) Patienten wahrgenommen. Gründe für fehlende Daten sind unter anderem Studienaustritt wegen Herztransplantation bei 2 Patienten und Nichtwahrnehmen der Kontrolluntersuchung bei 14 Patienten.

## 5. Echokardiographie

### 5.1 Echokardiographische Diagnostik

Die Ultraschallaufnahmen des Herzens wurden mit einem 2,5 – 3,5 MHz Phase-Array-Schallkopf eines Vivid 7 Ultraschall-Gerätes der Firma General Electrics (Horten, Norwegen) durchgeführt. Es wurden zwei-dimensionale Aufnahmen beider Herzkammern im apikalen 4-Kammerblick als Sequenz (Loop) gemacht und digital gespeichert, um zu einem späteren Zeitpunkt eine exakte Bestimmung der ventrikulären Volumina und Ejektionsfraktion gewährleisten zu können. Zudem wurde über diese Sequenz die myokardiale Deformation (Strain) der einzelnen Herzwände bestimmt. Um die dafür erforderliche hohe Bildrate zu erreichen, müssen schmale Schallfenster verwendet werden, sodass auch separate Aufnahmen des Septums und der rechten und linken freien Ventrikelwand notwendig wurden. Jede Aufnahmesequenz (Loop) beinhaltete mindestens 3 vollständige Herzzyklen. Die Bestimmung der ventrikulären Volumina und Ejektionsfraktion erfolgte planimetrisch über die modifizierte Simpson-Formel, die für asymmetrische Ventrikelgeometrien geeigneter ist [32].

Durch Einsatz der Farbdoppler-Echokardiographie wurde die Herzklappenfunktion beurteilt und der Grad der Klappeninsuffizienz bestimmt. Anhand des Flussprofils der Taschenklappen wurden mittels PW- beziehungsweise CW-Doppler das Geschwindigkeitszeitintegral (VTI) und die maximale Flussgeschwindigkeit beziehungsweise der maximale Druckgradient über der Aortenklappe bestimmt als auch das subpulmonale und systemventrikuläre Präejektionsintervall erfasst. Die diastolische ventrikuläre Funktion wurde anhand des PW-Doppler-Flussprofils über der systemischen AV-Klappe beurteilt. Insbesondere wurden die maximale Geschwindigkeit der frühen (E-Welle) und späten Füllungsphase (A-Welle), deren Quotient (E/A), sowie die Dezelerationszeit als auch die Klappenöffnungs- und Klappenschlusszeit bestimmt. Aus den ermittelten Daten erfolgte dann auch die Bestimmung des Tei-Index, mit dem eine Einschätzung der globalen Ventrikelfunktion möglich ist. Im M-Mode der parasternal langen Achse erfolgte die Bestimmung des „septal-to-posterior-wall-motion-delay“ (SPWMD), eines Parameters zur Abschätzung einer vorliegenden Dyssynchronie des Systemventrikels.

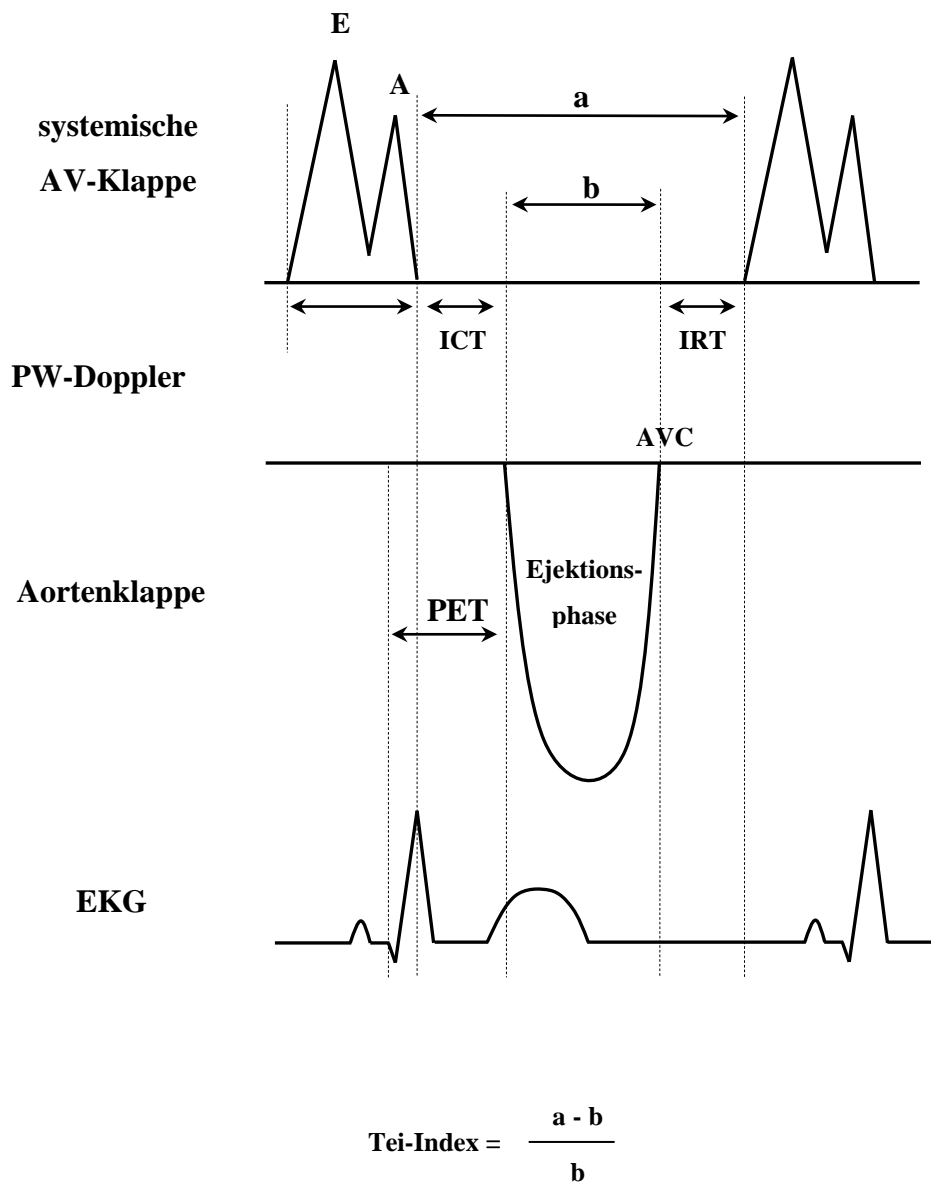
Alle echokardiographischen Aufnahmesequenzen (Loops) wurden entweder digital auf Magnet-optischen Disketten, CD-ROMs oder direkt auf einem EchoPac Server gespeichert



und anschließend mit einer speziellen Computersoftware (EchoPac Version 6.0.1, GE Medical Systems) standardisiert ausgewertet.

### **5.1.1 Tei-Index**

Zur Bewertung der globalen Ventrikelfunktion wurde der sogenannte „Myocardial Performance Index“ (Tei-Index) bestimmt, der systolische als auch diastolische Funktionsparameter beinhaltet. Um den Tei-Index zu ermitteln, wird mittels gepulstem Doppler das Aortenflussprofil im systemventrikulären Ausflusstrakt mit dem diastolischen Einflussprofil der systemischen AV-Klappe dargestellt. Dadurch kann das Zeitintervall zwischen AV-Klappenschluss und –öffnung (a) und die Ejektionszeit der Aortenklappe (b) bestimmt werden und anhand der unten aufgeführten Formel der Tei-Index des Systemventrikels berechnet werden. Für den Tei-Index konnte eine umgekehrte Korrelation zur systolischen und diastolischen Funktion des Systemventrikels gezeigt werden, weshalb dieser für eine Einschätzung der globalen systemventrikulären Funktion geeignet erscheint [33,34]. Dabei ist die ventrikuläre Funktion umso schlechter, je höher der absolute Wert des Tei-Index ist. Generell gelten Werte  $> 0,5$  für den systemventrikulären Tei-Index und Werte  $> 0,3$  für den Tei-Index des Subpulmonalventrikels als pathologisch [34-37]. Der Tei-Index sollte nicht angewandt werden bei vorliegenden AV-Blockierungen beziehungsweise verlängerten PQ-Zeiten, da hierdurch die diastolische Füllung gestört ist.



**Abbildung 5: Ermittlung des Tei-Index des Systemventrikels anhand von PW-Doppler-Profilen der systemischen AV-Klappe und Aortenklappe:** a = Intervall zwischen systemischen AV-Klappenschluss und -öffnung; b = Ejektionsphase der Aortenklappe; PET = Präejektionsintervall zwischen QRS-Beginn und Beginn der Ejektionsphase; AVC = Aortenklappenschluss; ICT = isovolumetrische Kontraktionszeit zwischen systemischem AV-Klappenschluss und Beginn der Ejektionsphase; IRT = isovolumetrische Relaxationszeit zwischen Aortenklappenschluss und systemischer AV-Klappenöffnung.

### **5.1.2 Velocity-Time-Integral**

Ein weiterer Parameter zur Beurteilung der systemventrikulären Funktion stellt das Geschwindigkeitszeitintegral über der Aortenklappe, das sogenannte Velocity-Time-Integral (VTI) dar, das anhand von PW-Doppler-Hüllkurven bestimmt wurde. Das VTI entspricht annäherungsweise dem Schlagvolumen des Systemventrikels, da das Produkt aus VTI und der systolischen Aortenklappenöffnungsfläche den Volumenfluss während eines Herzzyklus, also das Schlagvolumen, erfasst [38]. Obwohl die VTI-Werte von Vor- und Nachlast abhängig sind [39,40], zeigte sich in Linksherzinsuffizienz-Studien eine gute Korrelation von VTI und natriuretischen Peptiden [41].

Neben dem VTI kann auch mittels der nicht-invasiven „arterial pulse contour technique“ das Schlagvolumen zur Optimierung der CRT bestimmt werden. Das Prinzip dieser Methode beruht auf einer kontinuierlichen Messung der Blutdruckkurve und basierend auf der somit erfassten Fläche unterhalb der systolischen Druckkurve und dem Windkessелеffekt der Arterien, kann das Schlagvolumen berechnet werden. Der Vorteil dieser Methodik liegt in einer kontinuierlichen Messung des Schlagvolumens bei jedem Herzschlag, während man das VTI in nur ausgewählten Herzzyklen bestimmt. Die bestimmten Schlagvolumina beider Methoden sind aber annähernd vergleichbar und können somit beide zu einer Optimierung der CRT herangezogen werden [42].

In der aktuellen CARE-CHD-Studie als auch in der klinischen Routine hat die Bestimmung des VTI bei der Optimierung der Zeitparameter von biventrikulären Schrittmachersystemen eine besondere Bedeutung erlangt. Beim Testen von verschiedenen AV-Delays als auch der interventrikulären Delays (sogenanntes VV-Delay) zur Resynchronisation der Kontraktion des System- und Subpulmonalventrikels kann das VTI benutzt werden. Dabei zeigt das größte VTI das optimale VV-Delay für den Patienten an.

## **5.2 Detektion dyssynchroner Kontraktionsabläufe**

Die ventrikuläre Dyssynchronie beruht auf einem elektromechanischen Problem, das sich in Form von intra- oder interventrikulären Kontraktionsstörungen äußern kann. Durch eine paradoxe Septumbewegung oder eine verzögerte Aktivierung lateraler Wandabschnitte kommt es zu einem dyssynchronen Kontraktionsablauf innerhalb des Ventrikels oder

zwischen beiden Ventrikeln, sodass das dabei entstehende Pendelvolumen zu einer erheblichen Verminderung der globalen Pumpfunktion führen kann. Durch die verspätete Aktivierung lateraler Wandabschnitte wird auch der hintere Papillarmuskel später kontrahiert, was zu einer hämodynamisch relevanten systemischen AV-Klappeninsuffizienz führen kann.

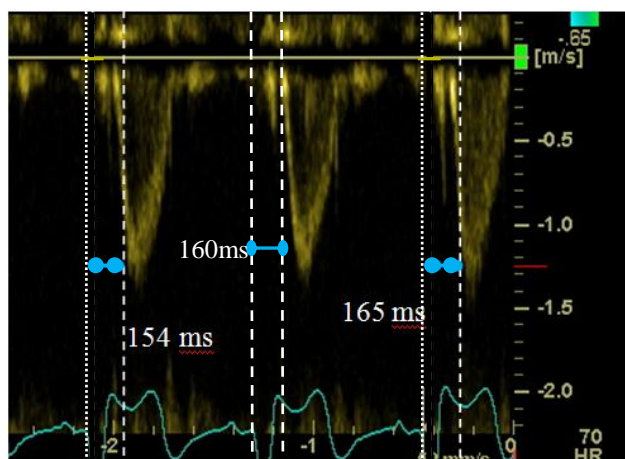
Für die Detektion eines dyssynchronen Kontraktionsablaufes können mehrere echokardiographische Parameter beziehungsweise Methoden verwendet werden.

### **5.2.1 Präejektionsintervalle**

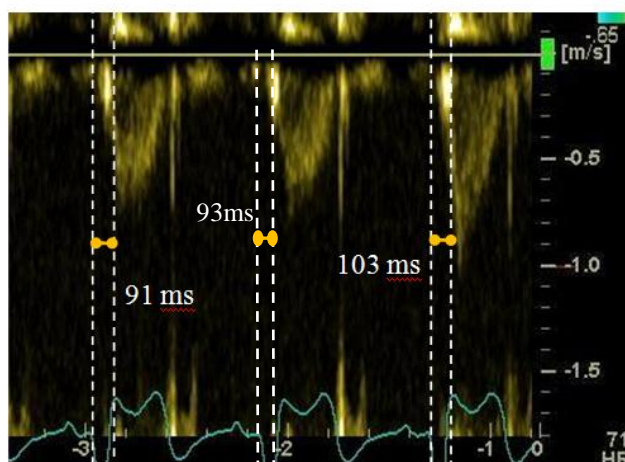
Zur Bestimmung der interventrikulären Dyssynchronie wird routinemäßig die Differenz der Präejektionszeiten (PET = pre-ejection time) des systemischen und subpulmonalen Ventrikels verwendet. Zur Ermittlung des jeweiligen Präejektionsintervalls wird die Zeit vom Beginn des QRS-Komplexes bis zum Beginn des Doppler-Flussprofils im systemventrikulären beziehungsweise subpulmonalen Ausflusstrakt berechnet. Beträgt die Verzögerung zwischen dem Präejektionsintervall des Systemventrikels und des Subpulmonalventrikels mehr als 40 ms, so spricht man von einer interventrikulären Dyssynchronie. Eine solche Verzögerung geht typischerweise mit einem verbreiterten QRS-Komplex  $> 150$  ms einher [43]. Eine alleinige Verlängerung des systemventrikulären Präejektionsintervall um mehr als 140 ms wird ebenfalls als eine relevante intraventrikuläre Dyssynchronie des Systemventrikels gewertet [44,45,46].

**Bild A**

PW-Doppler-Profil  
des  
systemventrikulären  
Ausflusstraktes

**Bild B**

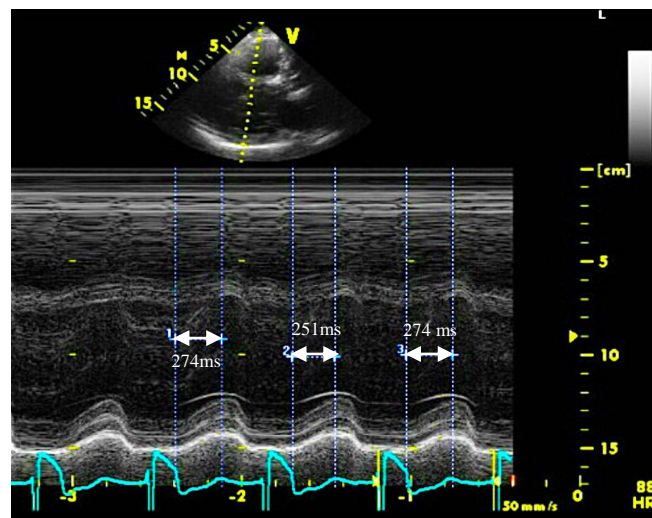
PW-Doppler-Profil  
des subpulmonalen  
Ausflusstraktes



**Abbildung 6: PW-Doppler-Profile des systemventrikulären (Bild A) und subpulmonalen Ausflusstraktes (Bild B) bei dem gleichen Patienten.** Gemessen wird vom Beginn des QRS-Komplexes bis zum Beginn der Klappenöffnung, d.h. des Doppler-Fluss-Profils. Die in Bild A errechneten systemventrikulären Präejektionsintervalle (SVPEI) sind mit 160 ms deutlich verlängert. Zudem liegt eine interventrikuläre Dyssynchronie vor, da die Differenz zwischen systemventrikulären und subpulmonalen Präejektionsintervall (PVPEI) um 60 ms beträgt. SVPEI (blaue Kennzeichnung), PVPEI (orangene Kennzeichnung).

### 5.2.2 Septal-to-Posterior-Wall-Motion-Delay (SPWMD)

Das SPWMD gibt die Zeitdifferenz zwischen der maximalen Einwärtsbewegung des Septums und der maximalen Einwärtsbewegung der posterioren systemventrikulären Wand im M-Mode wieder. Bei einem Delay  $> 130$  ms spricht man von einer intraventrikulären Dyssynchronie [43,45].



**Abbildung 7: Systemkammer im M-Mode.** Das Delay wird zwischen dem maximalen Ausschlag des Septums und dem maximalen Ausschlag der lateralen Wand gemessen. Im oben genannten Beispiel beträgt das SPWMD 250 – 270 ms und ist somit deutlich verlängert.

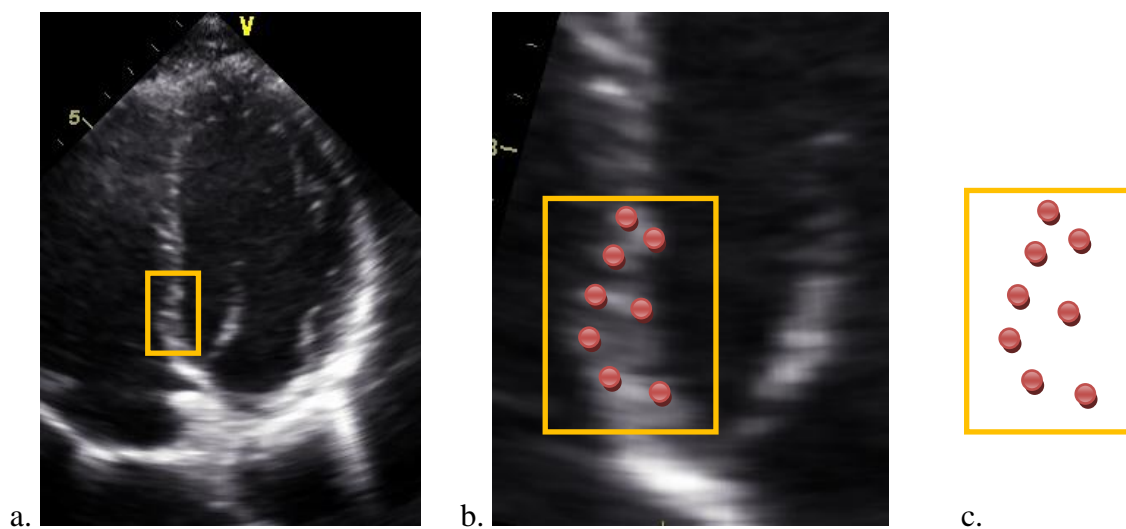
Die Messung des SPWMD stellt sich jedoch gerade bei Patienten mit angeborenem Herzfehler als besonders schwierig dar, weil der Systemventrikel im M-Mode meist nicht optimal angelotet werden kann.

### 5.3 Zweidimensionales (2D) Speckle Tracking

Während eines myokardialen Kontraktionszyklus kommt es zu einer Deformation, beziehungsweise zu einer Kontraktions- und Relaxationsbewegung, die sich aus einer longitudinalen und zirkumferenziellen Verkürzung als auch aus einer radialen Verdickung des Myokards zusammensetzt. Das Prinzip des Speckle Tracking beruht auf der Messung dieser Deformation mittels zweidimensionaler Echokardiographie. Dabei werden reflektierte

Ultraschallsignale aus dem Myokard gleichzeitig sowohl longitudinal als auch transversal, d.h. in 2 Dimensionen erfasst.

Die vom Myokard reflektierten Ultraschallsignale bilden im zweidimensionalen Ultraschallbild für jede Myokardregion ein spezifisches Echomuster. Dieses Echomuster besteht aus unterschiedlich stark verteilten „Pixelanhäufungen“, auch Bildpunkte (Speckles) genannt, die sich anhand ihrer Helligkeit, Größe und Persistenz unterscheiden und damit die Detektion eines bestimmten Musters (speckle pattern) (Abbildung 8) ermöglichen. Jeder dieser Bildpunkte wird individuell verfolgt, d.h. dass deren wandernde Position mit der Myokardbewegung in der longitudinalen und transversalen und somit zweidimensionalen Ebene erfasst wird (sogenanntes Speckle Tracking). Da sich das Bildpunkte-Muster von Bild zu Bild nur geringfügig ändert, benutzt man einen Suchalgorithmus, der in der Lage ist, die minimale Positionsänderung, die durch die Bewegung des Myokards zustande kommt, zu erkennen und es demselben Pixel zuzuordnen, sodass die Deformation der myokardialen Wand berechnet werden kann.

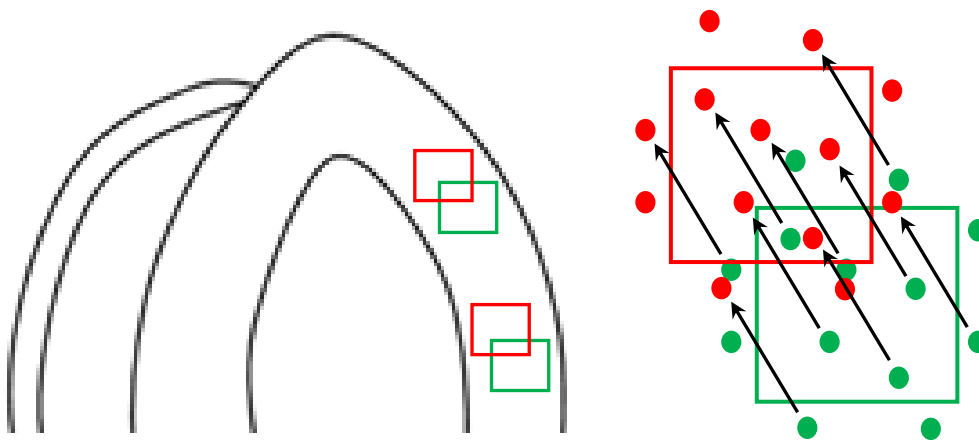


**Abbildung 8: Detektion des myokardialen Echomusters („speckle pattern“).**

a. Apikaler 4-Kammerblick.

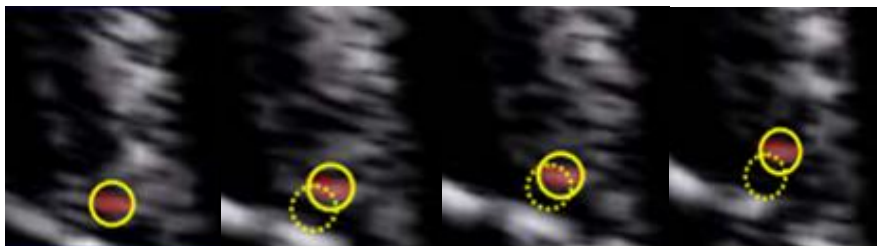
b. Vergrößerung der septalen Region: Erkennung des spezifischen Echomusters und Markierung desselben durch Bildpunkte (Speckles = rote Punkte). Die einzelnen Bildpunkte unterscheiden sich in ihrer Größe, Helligkeit und Persistenz und ermöglichen der Software eine Erkennung und Differenzierung.

c. Darstellung des spezifischen Echomusters.



**Abbildung 9: Schematische Darstellung der Bewegung des Bildpunkte-Musters, das Bild-zu-Bild von der Software automatisch verfolgt wird („frame-to-frame-tracking“).**

Nach einmaliger Festsetzung der Endokardgrenze durch den Untersucher erfolgt das weitere Verfolgen (Tracking) des myokardialen Echomusters durch die Software automatisch. Dabei unterteilt die Software die Bildpunkte (Speckles) mit Hilfe einer Graubildanalyse in Analysefelder. Ein Analysefeld besteht dabei aus etwa 20 x 20 Bildpunkten. Eine Verfolgung der Bildpunkte von Bild zu Bild („frame-to-frame-tracking“) ist auf Grund der individuellen Ausprägung der Bildpunkte (Größe, Helligkeit und Persistenz) möglich.



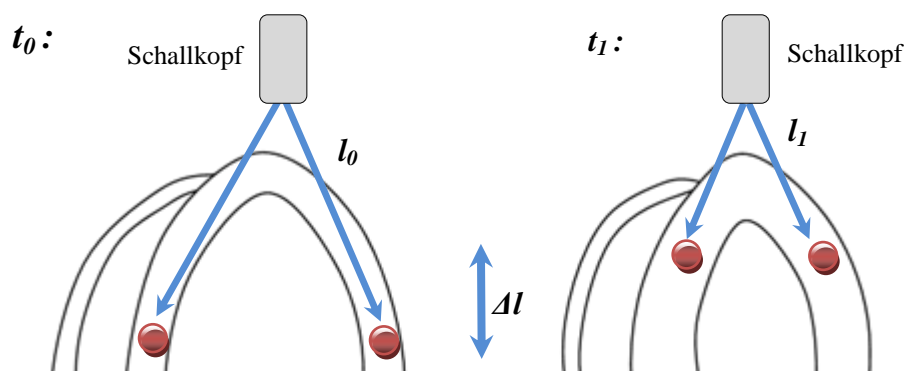
**Abbildung 10: “Frame-to-frame Tracking”.** Hierbei werden die einzelnen Bildpunkte von Bild zu Bild („frame-to-frame“) verfolgt (Speckle Tracking). Die automatische Graubildanalyse teilt sich die individuell aussehenden Bildpunkte in Analysefelder ein, die jeweils aus etwa 20 x 20 Bildpunkten (gelbe Kreise) bestehen.

Auf Grund der Komplexität der Kontraktionsbewegung des Herzens wurden zur Beschreibung und Darstellung der Kontraktionsbewegung des Myokards folgende Parameter eingeführt: Geschwindigkeit (Velocity), Deformation (Strain) und Deformationsrate (Strain Rate).



### 5.3.1 Myokardiale Geschwindigkeit (Velocity)

Unter Velocity versteht man die Geschwindigkeit der Myokardbewegung. Dabei wird die Gewebegeschwindigkeit aus der Positionsänderung eines jeden Bildpunktes durch die Zeit dividiert, die für die jeweilige Positionsänderung benötigt wurde. Da während einer Aufnahme (Loop) der Ultraschallkopf seine Position beibehält, dient dieser als Bezugspunkt für die Positionsänderung und misst das benötigte Zeitintervall [49].

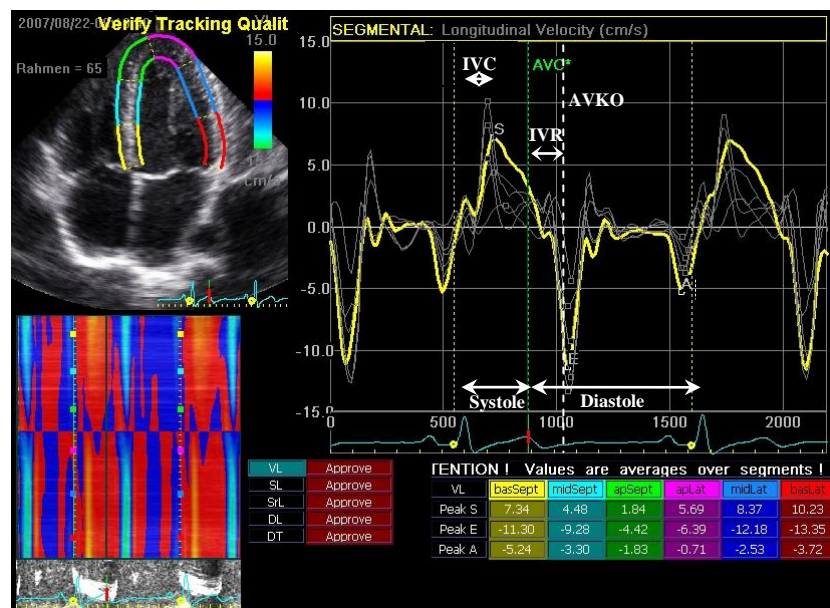


**Abbildung 11: Schematische Darstellung der Geschwindigkeits-Messung.**  $t_0$  = Zeitpunkt (0),  $t_1$  = Zeitpunkt (1),  $l_0$  = Ausgangslänge,  $l_1$  = Länge bei Kontraktion,  $\Delta l$  = Längendifferenz.

Die Gewebegeschwindigkeit wird dann gemäß der Formel

$$v = \frac{(l_0 - l_1)}{t} = \frac{\Delta l}{t}$$

berechnet. Die Einheit der Geschwindigkeit wird mit [cm/s] angegeben.



**Abbildung 12: Myokardiales Geschwindigkeits-Diagramm des Systemventrikels eines gesunden Probanden mittels 2D-Strain.** Die hervorgehobene Kurve (gelb) gibt den Kurvenverlauf der basalen Septumregion wieder. S = S-Welle (systolic peak); E = E-Welle (early diastolic peak); A = A-Welle (late diastolic peak); AVC = Aortenklappenschluss; IVC = isovolumetrische Kontraktion; IVR = isovolumetrische Relaxation; AVKO = AV-Klappenöffnung; senkrechte Linie (gelb) = Zeitrahmen eines kompletten Herzzyklus mit Bezugspunkten (gelbe Punkte) am Beginn des QRS-Komplex.

Das typische Kurvenprofil weist einen unterschiedlichen Geschwindigkeitsverlauf während einer Kontraktion auf. Es zeigt einen positiven Kurvenverlauf während der isovolumetrischen Kontraktion mit einem maximalen Ausschlag in etwa der Mitte der Systole (S-Welle). Während der isovolumetrischen Relaxation kommt es zu einem starken Geschwindigkeitsabfall, der in einen negativen Kurvenverlauf mit einem maximalen frühdiastolischen negativen Ausschlag (E-Welle) und einem etwas kleineren spätdiastolischen negativen Ausschlag (A-Welle), der durch die Vorhofkontraktion zustande kommt, resultiert. Zwischen der E- und A-Welle läuft die Geschwindigkeit gegen Null (Abbildung 12).

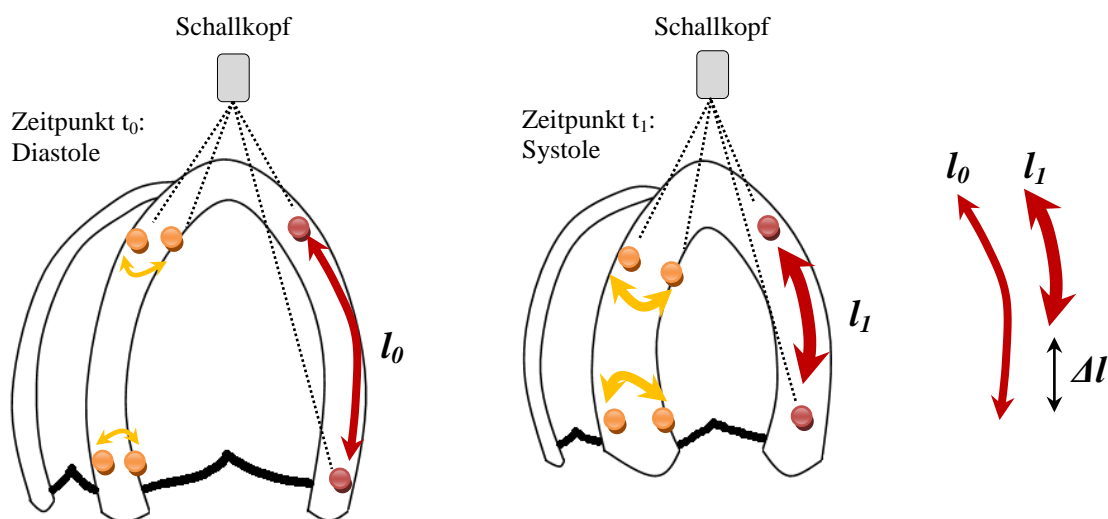
Da sich das Herz während der Systole auf Grund der anatomischen Befestigung an Diaphragma und Sternum in Richtung Apex bewegt, bewegen sich die Myokardstrukturen auf den Schallkopf zu, was mit einem positiven Kurvenverlauf einhergeht: Dementsprechend entstehen die negativen Werte durch die Relaxation während der Diastole, da sich hier das Herz vom Schallkopf wieder weg bewegt. Durch diese Fixation an der Herzspitze lässt sich auch die geringere Geschwindigkeit in den apikalen Myokardsegmenten erklären. Folglich

findet man auf AV-Klappenebene, beziehungsweise in den basalen Myokardsegmenten, die stärkste Myokard-Bewegung und damit die höchste Geschwindigkeit.

In den Gewebesegmenten des subpulmonalen Ventrikels kann man auf Grund der stärkeren Kontraktilität eine höhere Gewebe-Geschwindigkeit als im Systemventrikel oder im Septum messen [50].

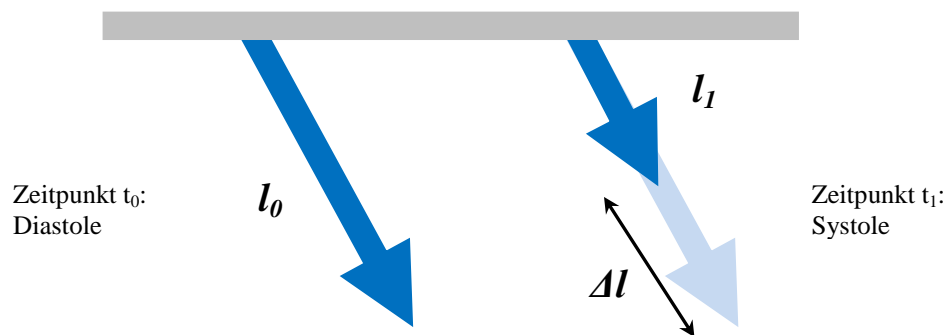
### 5.3.2 Longitudinale Deformation (Strain)

Unter Strain versteht man das Ausmaß der Deformationsbewegung der Myokardstrukturen beziehungsweise den Grad ihrer Verformung, die während eines Herzzyklus durch die Kontraktions- und Relaxationsbewegung entsteht. Dabei wird die Gewebedeformation aus der relativen Positionsänderung der zu betrachtenden Bildpunkte beziehungsweise deren Lageveränderung zum Schallkopf berechnet. Im Unterschied zur Geschwindigkeits-Messung wird die Bewegung zweier Punkte zueinander und nicht die Bewegung eines Punktes in Bezug auf den Schallkopf verwendet.



**Abbildung 13: Schematische Darstellung der longitudinalen Deformation, die während der Kontraktions- und Dilatationsbewegung entsteht.** Die roten Bildpunkte zeigen die longitudinale und die gelben Bildpunkte die radiale Verformung an. Die relative Positionsänderung beziehungsweise die vom Schallkopf gemessene Längendifferenz  $\Delta l$  wird dividiert durch die Ausgangslänge  $l_0$ .

Die relative Längendifferenz der Bildpunkte ( $\Delta l = l_0 - l_1$ ) wird dividiert durch die jeweilige Ausgangslänge  $l_0$ . Auch hier dient die fixe Lage des Ultraschallkopfes als Bezugspunkt für die Messung der jeweiligen Position der Bildpunkte während eines kompletten Herzzyklus.



**Abbildung 14:**  $l_0$  = Ausgangslänge;  $l_1$  = Länge bei Kontraktion;  $\Delta l$  = Längendifferenz. Diese Längendifferenz wird von jedem Bildpunkt, sowohl longitudinal als auch radial, ermittelt und durch die jeweilige Ausgangslänge dividiert, sodass ein zwei-dimensionales Bild der Verkürzung entsteht.

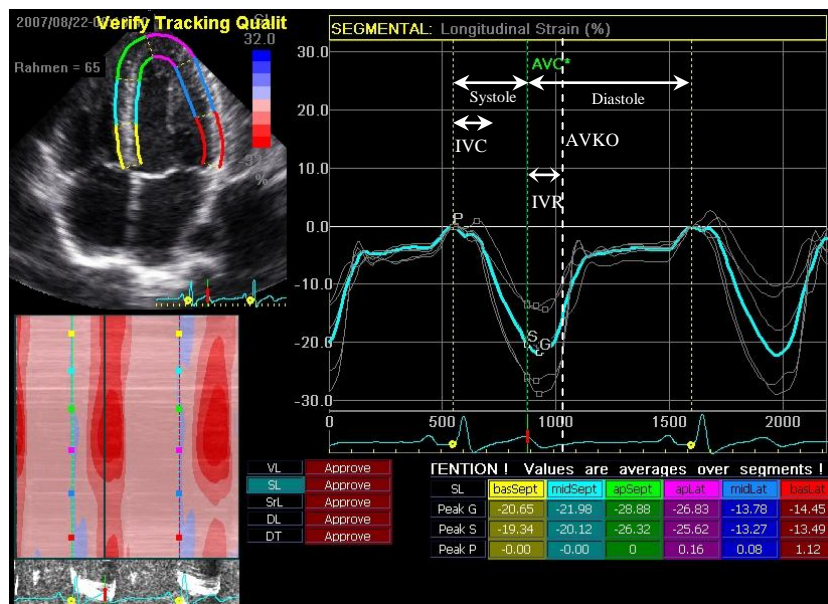
Die Berechnung der Deformation erfolgt direkt mittels der Lagrange'schen Formel [51]:

$$\varepsilon = \frac{l_1 - l_0}{l_0} = \frac{\Delta l}{l_0}$$

Die Deformation gilt auf Grund der relativen Längenveränderung als dimensionslos, wird aber definitionsgemäß in Prozent [%] angegeben. Dabei wird eine Verkürzung mit einer negativen Prozentzahl, eine Verlängerung mit einer positiven Prozentzahl beschrieben.

Das klassische Kurvenprofil der longitudinalen Deformation zeigt einen negativen Verlauf. Als Ausgangslänge wird die maximale Länge des Myokards herangezogen, die enddiastolisch beziehungsweise frühsystolisch erreicht und mit der P-Welle markiert wird. Da hier fast keine Deformation stattfindet, liegen die Deformations-Werte im Nullbereich. Da sich das Myokard während der Systole kontrahiert und dabei die Gewebelänge maximal verkürzt wird, entsteht eine negative Deformation mit einem Maximum (G-Welle = G Peak) unmittelbar nach oder auch zeitgleich mit dem Aortenklappenschluss. Die S-Welle (S Peak) ist definiert als die maximal erreichte Verkürzung vor dem Aortenklappenschluss. In der Regel liegt diese S-Welle möglichst nah am Klappenschluss beziehungsweise zeitgleich mit ihm. Während der

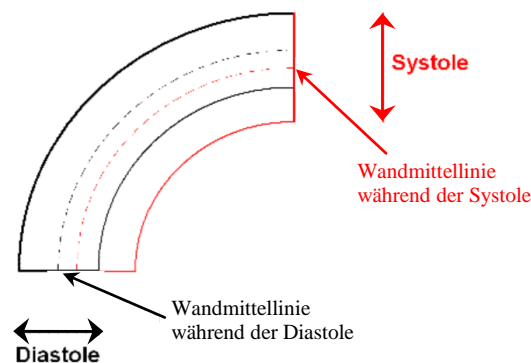
Diastole dehnt sich das Myokardgewebe wieder auf seine ursprüngliche Länge aus, sodass die Negativität der Deformations-Werte abnimmt und wieder gegen Null läuft, bis die P-Welle wieder erreicht wird (Abbildung 15).



**Abbildung 15: Typischer Kurvenverlauf der longitudinalen Deformation bei einem gesunden Probanden.** Die hervorgehobene Kurve (türkis) gibt den Kurvenverlauf der medialen Septumregion wieder. S = S-Welle (systolic peak); G = G-Welle (global peak); P = P-Welle (positive systolic peak); AVC = Aortenklappenschluss; IVC = isovolumetrische Kontraktion; IVR = isovolumetrische Relaxation; AVKO = AV-Klappenöffnung; senkrechte Linie (gelb) = Zeitrahmen eines kompletten Herzzyklus mit Bezugspunkten (gelbe Punkte) am Beginn des QRS-Komplex.

Die Deformation im Subpulmonalventrikel ist in der Regel deutlich stärker ausgeprägt als die Deformation des restlichen Myokards und zeigt folglich eine größere beziehungsweise stärker ausgeprägte negative Deformation.

Trotz der nahezu winkelunabhängigen Messung mittels Speckle Tracking zeigt sich eine Besonderheit bei der Messung von stark gekrümmten Wandsegmenten wie dies im apikalen Wandbereich der Fall ist. Der longitudinale Strain ist nämlich abhängig von Krümmung, Dicke und Breite der markierten Wandsegmente (sogenannte *regions of interest* = ROI), sodass sich dadurch vor allem im apikalen Bereich verschiedene Messwerte ergeben können [52].



**Abbildung 16: Krümmungsabhängigkeit des Speckle Trackings.** Ausschnitt eines gekrümmten apikalen Myokardwandsegments während der Diastole (schwarz) und Systole (rot). Gestrichelte schwarze Linie = Mittellinie der Myokardwand während der Diastole; gestrichelte rote Linie = Mittellinie der Myokardwand während der Systole [52].

Ist das Myokardsegment gekrümmt, bewegt sich die Myokardwand (Wandmittellinie) während der Systole nach Innen, auch wenn eigentlich keine Verkürzung innerhalb des Segmentes stattfindet. So wurde in einigen Studien eine Zunahme des Strains von basal nach apikal beobachtet [53], während in anderen Studien [54] nur minimale Unterschiede zwischen den einzelnen Segmenten zu verzeichnen waren.

### 5.3.3 Longitudinale Deformationsrate (Strain Rate)

Unter Strain Rate versteht man die Deformationsrate beziehungsweise die Geschwindigkeit der Verformung des Myokards. Sie bezeichnet also die Dehnung oder Verkürzung eines Gewebesegments, die während einer bestimmten Zeit, zum Beispiel während der Systole, erreicht wird und spiegelt somit die regionale als auch globale Funktion des Myokards wider. Die Deformationsrate lässt sich aus dem Lagrangian-Strain wie folgt berechnen:

$$SR = \frac{\Delta \varepsilon}{\Delta t}$$

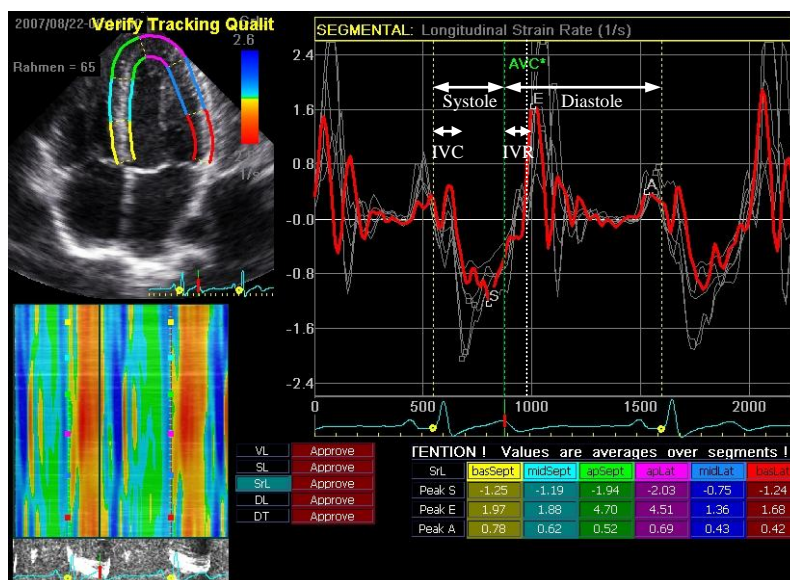
Die Einheit der Deformationsrate wird mit  $[s^{-1}]$  angegeben. Eine Deformationsrate von 0,1 beschreibt eine Längenveränderung von 10% pro Sekunde. Negative Werte geben eine Verkürzung und positive Werte eine Verlängerung an.



Das typische Kurvenprofil der longitudinalen Deformationsrate zeigt ähnlich dem Kurvenprofil der Geschwindigkeit sowohl positive als auch negative Ausschläge. Während der isovolumetrischen Kontraktionsphase erfolgt eine schnelle und starke Deformation im Sinne einer Verkürzung des Myokards. Diese maximale negative Auslenkung wird in der Systole mit einer S-Welle (S Peak) gekennzeichnet. Während der isovolumetrischen Relaxation bildet sich rasch die Verkürzung zurück, sodass die Kurve steil gegen Null läuft. Während der Diastole zeigen sich zwei prominente positive Wellen, die frühdiastolische E-Welle (E Peak) und die spätdiastolische A-Welle (A Peak). Die E-Welle entsteht durch die passive Ventrikelfüllung, die A-Welle durch die aktive Vorhofkontraktion. Zwischen der E- und der A-Welle hält sich die longitudinale Deformationsrate bei der Nulllinie.

Auf Grund der stärkeren Kontraktilität des Subpulmonalventrikels, die schon in den höheren subpulmonalen Geschwindigkeits- und Deformations-Werten zum Ausdruck kam, ist auch die Deformationsrate hier am höchsten.

Ebenso lässt sich eine Zunahme der Werte von den basalen zu den apikalen Segmenten nachweisen.



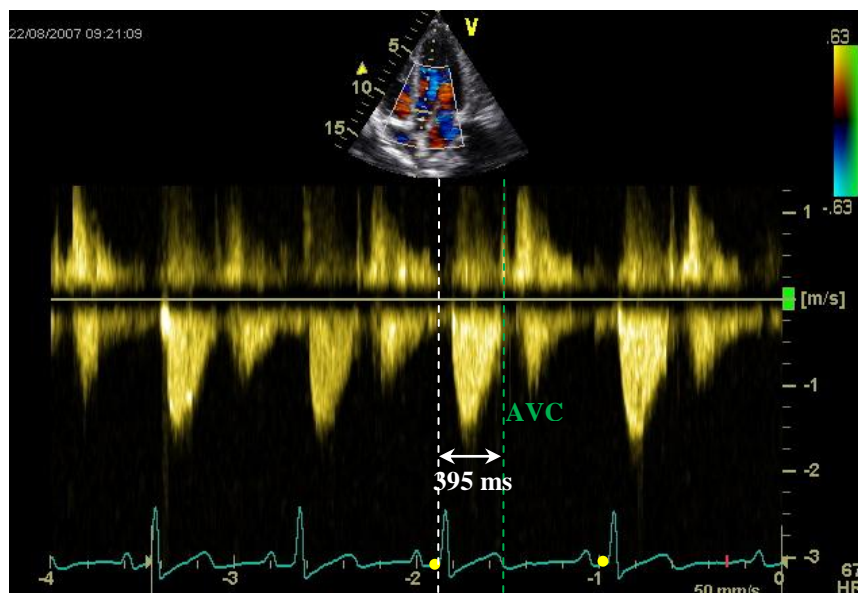
**Abbildung 17: Longitudinale Deformationsrate einer gesunden 24-jährigen Probandin.** Der markierte Kurvenverlauf (rot) gibt die basale Deformationsrate der freien Wand des Systemventrikels wieder. S = S-Welle (systolic peak); E = E-Welle (early diastolic peak); A = A-Welle (late diastolic peak); AVC = Aortenklappenschluss; IVC = isovolumetrische Kontraktion; IVR = isovolumetrische Relaxation; senkrechte Linie (gelb) = Zeitrahmen eines kompletten Herzzyklus mit Bezugspunkten (gelbe Punkte) am Beginn des QRS-Komplex.

### 5.3.4 Zeitmarker und Festlegung des Aortenklappenschlusses

Für die im Anschluss erfolgende Berechnung der Dyssynchronie ist es unumgänglich, zeitlich vergleichbare 2D-Strain Daten aus den einzelnen Echo-Aufnahmen (Loops), beziehungsweise Daten, die aus dem gleichen Zeitintervall stammen, zu ermitteln. Bedeutsam ist dies auch für die Kurvenmaxima (Peaks) in den einzelnen Herzphasen, da ein verspätetes Auftreten schon eine beginnende lokale als auch globale Dysfunktion aufzeigen kann.

Für eine zeitlich korrekte Zuordnung und Interpretation der Kurvenverläufe wurde zeitgleich eine EKG-Ableitung aufgezeichnet. Dabei wurde besonderen Wert auf die Abwesenheit von Extrasystolen, eine artefaktfreie Aufzeichnung von mindestens 3 Herzzyklen und eine konstante Herzfrequenz ( $\pm 10\%$ ) gelegt. Für die spätere 2D-Strain Auswertung wird ein kompletter Herzzyklus (vom Beginn des QRS-Komplexes bis zum Beginn des nachfolgenden QRS-Komplexes) zeitlich mit gelben Kreisen markiert.

Um den genauen Zeitpunkt des Aortenklappenschlusses zu bestimmen, wurde im Doppler-Ausflussprofil der Aortenklappe das Zeitintervall vom Beginn des QRS-Komplexes (weiße Linie) bis zum Klappenschluss (Ende des Ausflussprofils = grüne Linie) gemessen. Dieses Zeitintervall wurde anschließend in die 2D-Strain Kurven übernommen.

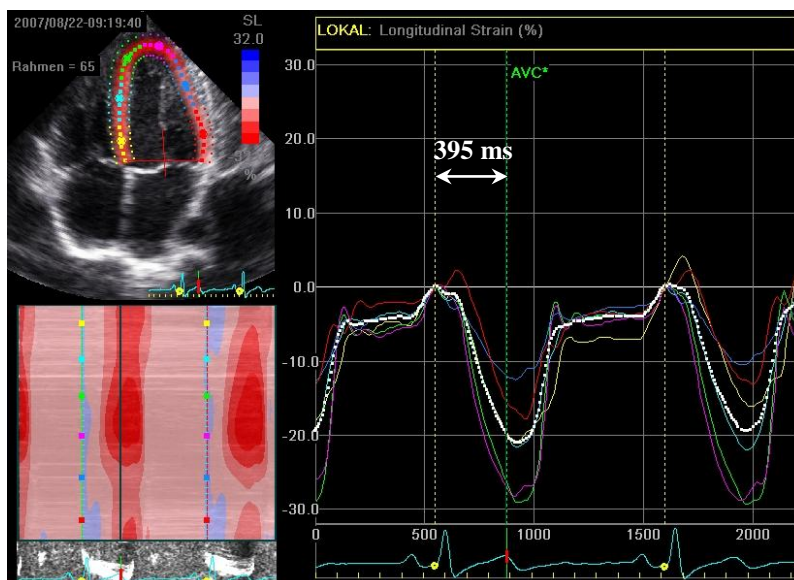


**Abbildung 18: Doppler Blutflussprofil über der Aortenklappe einer gesunden Versuchsperson.** AVC = Aortenklappenschluss (aortic valve closure). Die Zeitdifferenz vom Beginn des QRS-Komplexes und dem Ende des aortalen Doppler-Profiles wird im 2D-Strain Modus zur Festsetzung des AVC verwendet, um die Kurvenverläufe der entsprechenden Herzphase zuordnen zu können.



Auf Grund der physiologischen zeitlichen Verzögerung zwischen systemischer und subpulmonaler Kammer wurde zur Bestimmung der Zeitmarker für den subpulmonalen Ventrikel entsprechend das Doppler-Flussprofil der Pulmonalklappe verwendet.

Im nächsten Schritt wird dann in den 2D-Strain Modus gewechselt. Nach Kontrolle der Bildrate, die mindestens bei 60 Bildern pro Sekunde liegen sollte, um eine genügend hohe Bildqualität zu garantieren, und nach optischer Prüfung der Echo-Aufnahme auf Vollständigkeit, wird mit Hilfe sogenannter ROI (regions of interest) die Endokardgrenze festgesetzt. ROI beschreiben eine spezifische Region des Myokards, die dem auszuwertenden Myokardgewebe sowohl in ihrer Position als auch Breite möglichst genau angepasst werden, um eine optimale Verfolgung der Bildpunkte zu ermöglichen. Die Software übernimmt dann automatisch die Verfolgung (Tracking) der Graubildpunkte und überprüft, ob dies erfolgreich möglich war. Bei einem fehlerhaften „Tracking“ wird das entsprechende Segment in einer Tabelle rot, bei erfolgreichem „Tracking“ grün markiert. Bei einem fehlerhaften „Tracking“ sollten die entsprechenden ROI (unter Einhaltung der Endokardgrenze) um wenige Millimeter versetzt platziert und von der Software erneut geprüft werden. In Ausnahmefällen müssen alle ROI noch einmal neu gesetzt werden.



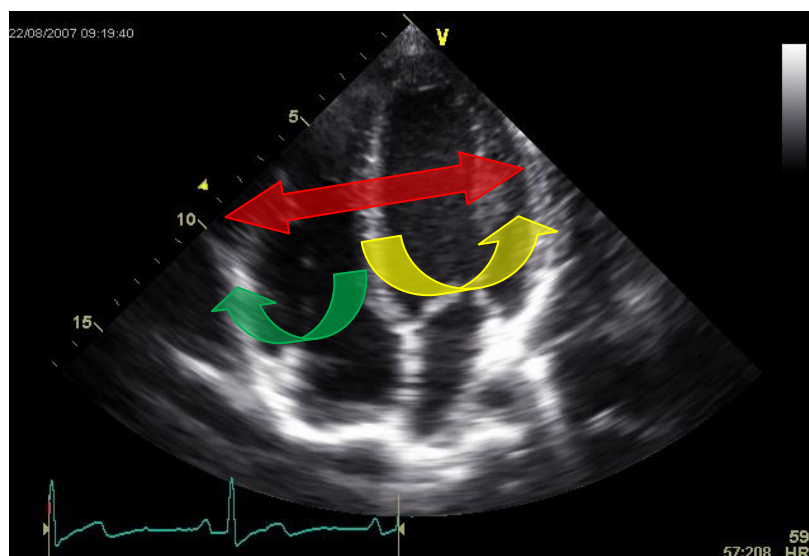
**Abbildung 19: Kurvendarstellung der longitudinalen Deformation nach zeitlicher Markierung des Aortenklappenschlusses (AVC).** Die im Aortenflussprofil gemessene Zeitdifferenz zwischen Beginn des QRS-Komplexes und AVC wird im 2D-Strain Modus an der gleichen Stelle im EKG übernommen und markiert so den AVC.

### 5.3.5 Bestimmung der ventrikulären Dyssynchronie mittels 2D-Strain

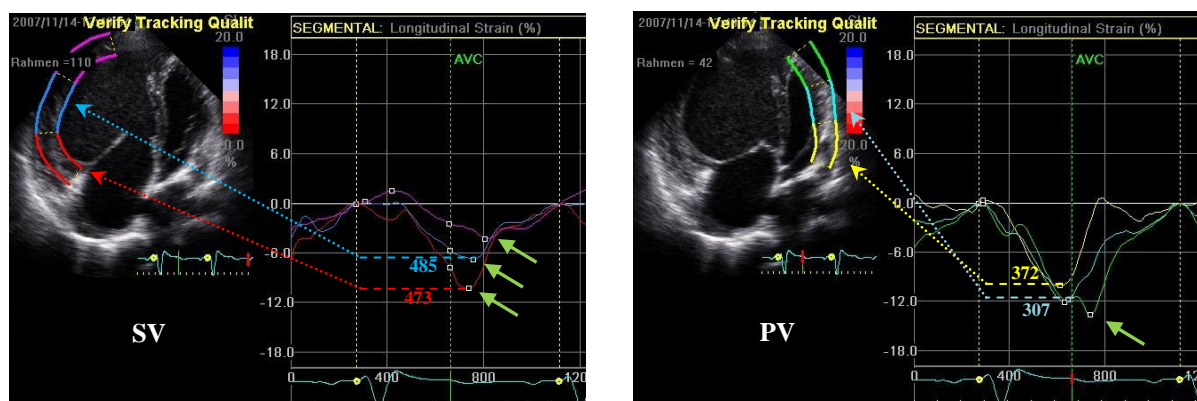
Zur Bestimmung der Dyssynchronie mittels 2D-Strain wird der inter- und intraventrikuläre Delay bestimmt. Darunter versteht man eine elektromechanische Zeitverzögerung zwischen der Kontraktion der systemischen und subpulmonalen Ventrikelwand (Interventrikulärer Delay), beziehungsweise zwischen der systemischen oder subpulmonalen Ventrikelwand und dem interventrikulären Septum (Intraventrikulärer Delay) [55].

Für die Bestimmung der Delays werden die beiden freien Ventrikelwände und das Septum in jeweils 3 Segmente (basal, mittig, apikal) unterteilt. Nach Festlegung des Aortenklappenschlusses (siehe Kapitel 5.3.4) wird für jedes Segment das jeweilige Zeitintervall vom QRS-Beginn bis zum Erreichen des maximalen Peaks ermittelt und der Mittelwert gebildet.

Der interventrikuläre Delay wird aus der Zeitdifferenz der segmentalen Zeitintervalle von der systemischen Ventrikelwand mit den entsprechenden Zeitintervallen der subpulmonalen Ventrikelwand bestimmt. Der intraventrikuläre Delay des System- beziehungsweise des Subpulmonalventrikels ergibt sich aus der Zeitdifferenz der segmentalen Zeitintervalle von der systemischen beziehungsweise subpulmonalen Ventrikelwand mit den entsprechenden Zeitintervallen des Septums. Die Delays der 3 einzelnen Wandsegmente werden für eine globale Betrachtung der Myokardfunktion gemittelt.



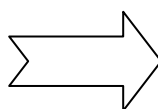
**Abbildung 20:** Intraventrikulärer Delay des Systemventrikels = Zeitdifferenz aus dem Zeitintervall der systemischen Ventrikelwand und dem Septum (gelber Pfeil); Intraventrikulärer Delay des Subpulmonalventrikels = Zeitdifferenz aus dem Zeitintervall der subpulmonalen Ventrikelwand und des Septums (grüner Pfeil); Interventrikulärer Delay = Zeitdifferenz aus dem Zeitintervall der systemischen und subpulmonalen Ventrikelwand (roter Pfeil).



Berechnung der interventrikulären Dyssynchronie:

basal: SV – PV = 473 ms – 372 ms = 101 ms

mitte: SV – PV = 485 ms – 307 ms = 178 ms



$(101 \text{ ms} + 178 \text{ ms}) / 2 = 140 \text{ ms}$

**Abbildung 21: Longitudinaler Strain der systemischen und subpulmonalen Ventrikelwand eines 20-jährigen Patienten mit d-TGA nach Vorhofumkehr-OP.** Veranschaulicht ist die Berechnung des interventrikulären Delays für die basalen und mittigen Segmente des Systemventrikels (SV) und des subpulmonalen Ventrikels (PV). Der gemittelte Wert von 140ms zeigt eindeutig eine interventrikuläre Dyssynchronie an.

Die physiologische zeitliche Verzögerung zwischen der Kontraktion des systemischen und subpulmonalen Ventrikels liegt bei etwa 30 ms, damit ein nahezu synchroner Kontraktionsablauf stattfinden kann.

### 5.3.6 Validierung und Fehlerquellen der Methode

Die Methode des Speckle Tracking wurde in verschiedenen Studien sowohl bei gesunden Probanden als auch bei Patienten mit Herzerkrankungen mehrfach validiert. Die mittels Speckle Tracking erhobene longitudinalen Strain-Werte des morphologisch linken Ventrikels wurden in verschiedenen Studien mit Messungen der Magnetresonanztomographie (MRT), der Gewebedoppler-Echokardiographie und mit Messungen der Sonomikrometrie verglichen und wiesen eine gute Korrelation auf [56-59].

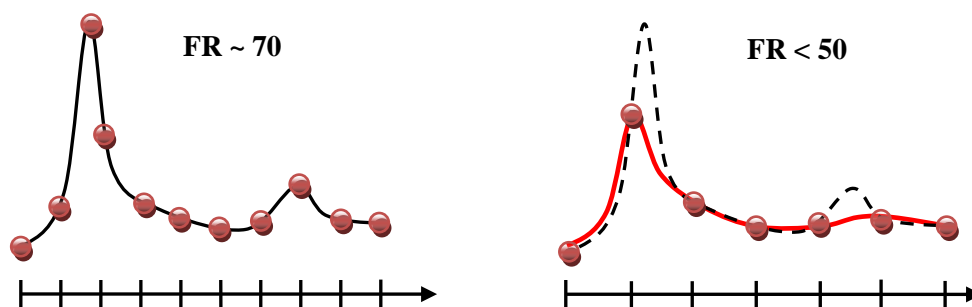
Einen besonderen Stellenwert nimmt das Speckle Tracking bei der Identifizierung früher Stadien einer Herzinsuffizienz sowie beim Nachweis regionaler und globaler Dyssynchronien ein [49,61,63]. In einigen Studien stellte sich das Speckle Tracking verglichen mit Gewebedoppler-Messungen als besser durchführ- und reproduzierbar dar [56,59]. Dies mag

darauf beruhen, dass das Speckle Tracking im Gegensatz zur Gewebedoppler-Echokardiographie winkelnunabhängig ist. Zudem erfolgt das Tracking automatisch durch die Software, sodass Tracking-Fehler deutlich reduziert werden können.

Das Speckle Tracking ist eine neue Methode zur Beurteilung der regionalen und globalen Myokardfunktion [59,49]. Mit dieser Methode lassen sich simultan radiale und longitudinale Deformationen quantitativ erfassen, was bisher nur mit MRT möglich war. Weitere entscheidende Vorteile des Speckle Tracking gegenüber dem konventionellen Gewebe-Doppler-Verfahren sind eine winkelnunabhängige zwei-dimensionale Analyse, die Möglichkeit einer raschen Nachbearbeitung am Computer sowie die statistische Verarbeitung großer Datenmengen, die auf Grund der von der Software automatisch generierten Wertetabelle eine einfache und schnelle Übertragung in ein statistisches Auswertungsprogramm (SPSS) ermöglicht. Zudem erlaubt das Speckle Tracking eine bessere Erkennung des sogenannten Tethering-Effekts, d.h. eine Unterscheidung zwischen einer aktiven Kontraktion des Myokardgewebes und einer passiven Zugbewegung am Myokard durch benachbarte Myokardsegmente.

Neben einer begrenzten zeitlichen Auflösung von ca. 10 ms ist eine nachträgliche Kurvenanpassung auf Grund des automatischen Trackings nicht möglich, sodass selbst nach mehrfacher Korrektur der ROI-Lage durch den Untersucher die Bildpunkte falsch von der Software erkannt und folglich auch falsch verfolgt werden. Ein weiteres Problem stellt das sogenannte „Speckle Jumping“ dar. Durch die kontinuierliche Bewegung des Herzens bei fixer Position des Ultraschallkopfes kommt es zu einer Durchwanderung der Bildpunkte durch die betrachtete Ultraschallebene. Dadurch verschwinden die betrachteten Bildpunkte und neue erscheinen auf anderer Position, die durch die Software fälschlicherweise als eine Positionsänderung des zuvor betrachteten Bildpunktes gedeutet wird.

Das Speckle Tracking ist wie keine andere Methode auf gutes Bildmaterial mit hoher Qualität angewiesen. Hier ist vor allem auf eine ausreichend hohe Bildrate  $> 60\text{bps}$  (Bilder pro Sekunde) zu achten, da sich bei niedriger Bildrate ein abgeflachter Kurvenverlauf durch nicht aufgezeichnete Maximalausschläge (Peaks) ergeben kann und die berechneten Werte dann fälschlicherweise zu niedrig und damit pathologisch sein können (Abbildung 22).



**Abbildung 22: Bei einer Bildrate unter 50 Bildern pro Sekunde kann sich der Kurvenverlauf durch nicht aufgezeichnete Kurvenmaxima (Peaks) verändern.**

Bei der Festlegung der Myokardgrenze könnten theoretisch beliebig viele ROI gesetzt werden, was zur Folge hätte, dass die ROI dadurch kleiner, Rauschartefakte verstärkt und die entstehenden Kurven geglättet würden. Folglich käme es zu einem Verlust der Kurvenmaxima (Peaks) und zu einer zeitlichen Verschmelzung der einzelnen Kurven. Hingegen geben zu wenige ROI nur unvollständige globale Daten über die Funktionsfähigkeit des Gewebes wieder. Um optimale Ergebnisse zu erzielen, werden daher für die Auswertung einer nicht dilatierten Ventrikelwand am besten 5 ROI und bei vorliegendem dilatierten Ventrikel idealerweise 7 ROI gesetzt (eigene Beobachtungen).

Die Inter- und Intraobserver-Variabilität wird in der Literatur mit 7 bis 10% angegeben [64-66] und liegt deutlich unter derjenigen der Gewebedoppler-Echokardiographie von 10 bis 15% [49]. Dies ist am ehesten der Automatisierung des Tracking-Prozesses zuzuschreiben. Die dennoch zu beobachtende Interobserver-Variabilität dürfte am ehesten durch die untersucherabhängige Festlegung der Endokardgrenze bedingt sein, die durch anatomische Besonderheiten bei angeborenen Herzfehlern, zum Beispiel eine stark ausgeprägte Trabekularisierung des subpulmonalen Ventrikels, nicht eindeutig abzugrenzen ist. Selbst eine sehr geringe Abweichung der ROI-Position ( $< 1$  mm) kann zu deutlichen Schwankungen der 2D-Strain Messungen führen, sodass selbst bei einer Auswertung durch denselben Untersucher eine gewisse Variabilität vorhanden bleibt.

## 6 Natriuretische Peptide

### 6.1 Biochemische Grundlagen

BNP (brain natriuretic peptide) gehört wie das verwandte ANP (atrial natriuretic peptide) zu den natriuretischen Peptiden. Im Gegensatz zum ANP, das hauptsächlich im Vorhof sezerniert wird, wird BNP vermehrt im Ventrikel ausgeschüttet. Sowohl BNP als auch ANP liegen als Vorstufen gespeichert in den Myozyten vor und werden bei erhöhter myokardialer Wandspannung, durch vermehrte Druck- oder Volumenbelastung [67] in ihrer aktiven Form freigesetzt. BNP ist die physiologisch aktive Form, die vom C-terminalen-Ende des Vorläuferhormons proBNP innerhalb der Myozyten durch eine Peptidase abgespalten und dann sezerniert wird. Das verbleibende N-terminale Fragment des Prohormons heißt NT-proBNP und ist physiologisch inaktiv. Beide Hormone können im Blut gemessen werden, wobei NT-proBNP eine längere Halbwertszeit aufweist und im Plasma stabiler vorliegt als BNP.

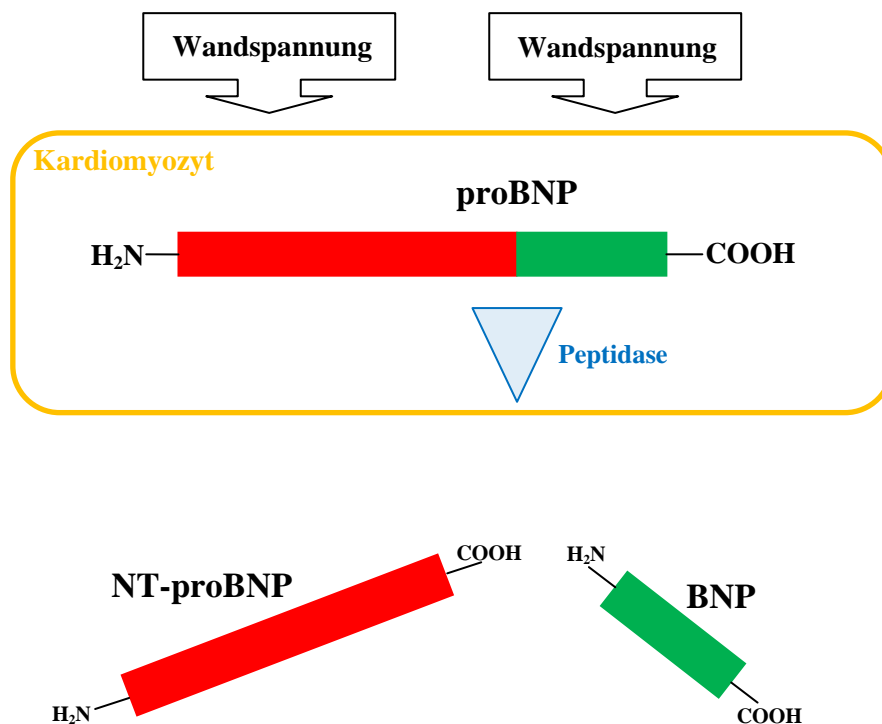


Abbildung 23: Spaltung von proBNP in das aktive BNP und das inaktive NT-proBNP.

BNP inhibiert das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS), indem es die Sekretion des Renins hemmt. Durch Hemmung der Bildung von Angiotensin II sowie seinen direkten durch Stickoxid vermittelten vasodilatierenden Effekt bewirkt BNP eine Dilatation der peripheren Arterien und durch Reduktion von Aldosteron eine Diurese, sodass die Volumenbelastung abnimmt. Zudem wird durch BNP die Endothelfreisetzung vermindert und das sympathische Nervensystem inhibiert. Somit kommt es zu einer Verminderung der myokardialen Wandspannung und Abnahme der kardialen Belastung.

Bei herzgesunden Patienten sind nur sehr niedrige BNP-Werte im Blut nachweisbar. Hingegen werden bei herzkranken Patienten, sowohl im akuten als auch im chronischen Stadium, in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankungen deutlich erhöhte Werte gemessen. Allerdings zeigen die meist stark erhöhten BNP-Spiegel bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz nur geringe hämodynamische Wirkung. Als Ursache vermutet man Veränderungen auf Rezeptorebene.

## **6.2 Klinische Bedeutung**

Erhöhte BNP- oder NT-proBNP-Spiegel können schon sehr früh eine beginnende symptomlose Dysfunktion vor allem des morphologisch linken Systemventrikels aufzeigen. Je höher der BNP- beziehungsweise NT-proBNP-Spiegel ist, desto eher kann man von einer myokardialen Dysfunktion ausgehen [68,70,74]. Im Klinikalltag hilft die schnelle Bestimmung von BNP im Blutplasma wesentlich bei der Diagnosestellung der Herzinsuffizienz, vor allem bei der Differenzierung pulmonaler Erkrankungen, die ebenfalls mit einer Dyspnoe einhergehen können [67]. Bei Belastung eines morphologisch linken Systemventrikels zeigen sich im Vergleich zu einer Belastung eines morphologisch rechten Systemventrikels deutlich höhere BNP-Werte, was vermutlich auf Grund der stärkeren Sezernierung von proBNP im morphologisch linken Ventrikel zurückzuführen ist [71,72]. Die Sekretion von BNP erfolgt bei erhöhter myokardialer Wandspannung wie sie bei Druck- oder Volumenbelastung des Ventrikels auftreten kann. Dementsprechend zeigt sich eine direkte Korrelation von BNP beziehungsweise NT-proBNP mit dem enddiastolischen systemventrikulären Druck [73,74].

Bedeutsam sind diese Marker auch für die Diagnostik, den Verlauf und die Therapieoptimierung bei Patienten mit angeborenem Herzfehler [68,70,74,75], da diese mit

einer Einschränkung der systolischen Funktion des Systemventrikels einhergehen können [70,76,77].

### **6.3 Durchführung der Messung**

Um das natriuretische Peptid NT-proBNP zu bestimmen, wurde jedem Patienten 5-10 ml Vollblut aus einer Armvene in eine Serum-Monovette entnommen. Das Blut wurde sofort nach der Entnahme für 10 Minuten bei 8.000 U/min zentrifugiert und das gewonnene Plasma unmittelbar analysiert. Zur Bestimmung der NT-proBNP-Konzentrationen wurde der Immuno-Assay Cobas proBNP II<sup>®</sup> der Firma Roche Diagnostics (Mannheim, Deutschland) auf einem modularen Analysegerät E 170 mit Elecsys Modul (Roche Diagnostics) verwendet.

## **7. Statistische Analyse**

Die statistische Analyse wurde unter Verwendung des Statistikprogrammes SPSS Version 19.0 für Windows durchgeführt. Bei der Prüfung wurden statistische Unterschiede mit einem p-Wert < 0,05 als signifikant angesehen. Sämtliche Werte wurden entweder als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (Mean  $\pm$  SD) oder als Median mit Interquartilbereich (IQR) angegeben und dementsprechend gekennzeichnet. Für den Vergleich von Parametern vor der CRT - Implantation mit den bei den jeweiligen Follow-up-Visiten gemessenen Werten wurde ein nichtparametrischer statistischer Test zweier gepaarter Stichproben (Wilcoxon - signed rank - Test oder Kruskal-Wallis-Test) verwendet.

Um Daten der herzkranken Patienten mit denen der gesunden Probanden zu vergleichen, wurde ein nichtparametrischer statistischer Test zweier unabhängiger Stichproben verwendet (Mann-Whitney-U-Test).

Für eine bivariate Korrelation wurde auf Grund der geringen Fallzahlen ein zweiseitiger Spearman Rank Test durchgeführt.

Zur Ermittlung der Parameter, die ein mögliches positives Ansprechen auf die CRT beeinflussen, wurde eine multivariate Regressionsanalyse benutzt.



## IV Ergebnisse

### 1. Responder versus Non-Responder

Als ein Ansprechen auf die kardiale Resynchronisationstherapie wurden diejenigen Patienten gewertet, die eine relative Zunahme der systemventrikulären Ejektionsfraktion um  $\geq 20\%$  aufwiesen („Responder“). Patienten, die keine Veränderung oder sogar eine Verschlechterung der Ejektionsfraktion aufwiesen, wurden als „Non-Responder“ gewertet.

Unter kardialer Resynchronisationstherapie zeigten 39/56 (69,6%) Patienten eine deutliche klinische als auch echokardiographisch messbare Besserung der systolischen Funktion des Systemventrikels ermittelt anhand der Ejektionsfraktion. Zu diesen Respondern gehörten 31/39 (79,5%) Patienten mit einem morphologisch linken Systemventrikel, 7/16 (43,8%) Patienten mit einem morphologisch rechten Systemventrikel und ein Patient mit univentrikulärem Herzen.

Die systemventrikuläre Ejektionsfraktion lag vor Beginn der kardialen Resynchronisationstherapie bei den Respondern bei  $23,9 \pm 7,3\%$  (Spannbreite 10,2 – 41,7%) und stieg nach mindestens 6 Monaten durchgehender kardialer Resynchronisationstherapie auf  $41,6 \pm 10,7\%$  (Spannbreite 21,1 – 69,3%) signifikant an ( $p < 0,001$ ; relativer Anstieg 42,5% und absolut 17,7%).

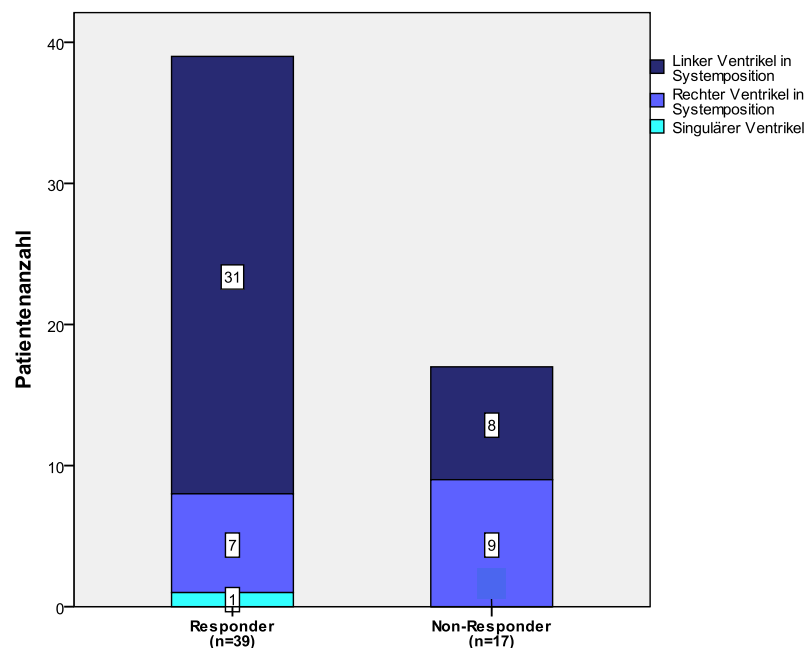
Bei den Respondern mit einem morphologisch linken Systemventrikel stieg die Ejektionsfraktion von  $23,8 \pm 7,1\%$  auf  $41,9 \pm 11,8\%$  ( $p < 0,001$ ; relativer Anstieg 43,2% und absolut 18,1%). Bei den Respondern mit einem morphologisch rechten Systemventrikel stieg die Ejektionsfraktion von  $24,5 \pm 7,7\%$  auf  $41,5 \pm 11,9\%$  ( $p = 0,028$ ; relativer Anstieg 41% und absolut 17%). Der Patient mit dem singulären Ventrikel wies eine Zunahme der Ejektionsfraktion von 22,6% auf 32,1% auf (relativer Anstieg 30% und absolut 9,5%).

7/8 (87,5%) Responder mit einer dilatativen Kardiomyopathie zeigten ebenfalls eine signifikante Zunahme der Ejektionsfraktion von  $26,3 \pm 7,4\%$  auf  $40,7 \pm 9,9\%$  ( $p = 0,028$ ; relativer Anstieg 35,4% und absolut 14,4%).

**Tabelle 3: Ejektionsfraktion der Responder vor und 12 Monate nach CRT, aufgeschlüsselt nach der Ventrikelmorphologie.**

|              | Responder<br>n = 39 |                        |                            |        |
|--------------|---------------------|------------------------|----------------------------|--------|
|              | n                   | EF vor CRT (%)         | EF nach 12 Monaten CRT (%) | p-Wert |
| <b>LV-SV</b> | 24                  | 24 ± 7,1 (15,6-41,7)   | 41,9 ± 11,8 (21,1-69,3)    | 0,001  |
| <b>RV-SV</b> | 7                   | 24,5 ± 7,7 (11,8-40)   | 41,5 ± 11,9 (26,8-56,2)    | 0,028  |
| <b>UVH</b>   | 1                   | 22,6                   | 32,1                       | -      |
| <b>DCM</b>   | 7                   | 26,3 ± 7,4 (17,9-34,6) | 40,7 ± 9,9 (24,1-51,1)     | 0,028  |

LV-SV = morphologisch linker Systemventrikel; RV-SV = morphologisch rechter Systemventrikel; UVH = univentrikuläres Herz; DCM = dilatative Kardiomyopathie; EF = Ejektionsfraktion.



**Abbildung 24: Aufteilung der Responder und Non-Responder in Abhängigkeit von der Morphologie des Systemventrikels.**

17/56 (30,4%) Patienten wurden aufgrund fehlender Verbesserung beziehungsweise Verschlechterung der systemventrikulären Ejektionsfraktion der Gruppe der Non-Responder zugewiesen. Die Ejektionsfraktion lag initial bei den Non-Respondern bei  $32,3 \pm 8,6\%$  (Spannbreite 19,1 – 46,7%) und fiel nach mindestens 6 Monaten durchgehender kardialer Resynchronisationstherapie auf  $26,8 \pm 9,4\%$  (Spannbreite 10,3 – 48%) ab ( $p < 0,01$ , relative Abnahme -20,5% und absolut -5,5%).

8/39 (20,5%) Patienten mit einem morphologisch linken Systemventrikel gehörten zu der Gruppe der Non-Responder und wiesen eine Abnahme der Ejektionsfraktion von  $37,1 \pm 8,3\%$  auf  $31 \pm 11,1\%$  ( $p = 0,06$ ; relative Abnahme -19,7% und absolut -6,1%) auf. 9/16 (56,3%)

Patienten mit einem morphologisch rechten Systemventrikel gehörten ebenfalls der Gruppe der Non-Responder an und wiesen ein Rückgang der Ejektionsfraktion von  $27,9 \pm 6,4\%$  auf  $22,6 \pm 5\%$  ( $p=0,07$ , relative Abnahme -23,5% und absolut -5,3%) auf. 7/26 (26,9%) Patienten mit einem AV-Block III° gehörten zu den Non-Respondern. Bei diesen sank die Ejektionsfraktion von  $34,5 \pm 6,7\%$  auf  $28,7 \pm 5,5\%$  ( $p=0,028$ ; relative Abnahme -20,2% und absolut -5,8%). 1/8 (12,5%) Non-Responder mit dilatativer Kardiomyopathie wies eine Abnahme der Ejektionsfraktion von 32,5% auf 10,3% auf (relative Abnahme -68,3% und absolut -22,2%).

**Tabelle 4: Ejektionsfraktion der Non-Responder vor und 12 Monate nach CRT, aufgeschlüsselt nach der Ventrikelmorphologie.**

|              | Non-Responder<br>n = 17 |                            |                            |        |
|--------------|-------------------------|----------------------------|----------------------------|--------|
|              | N                       | EF vor CRT (%)             | EF nach 12 Monaten CRT (%) | p-Wert |
| <b>LV-SV</b> | 8                       | $37,1 \pm 8,3$ (24,4-46,7) | $31 \pm 11,1$ (10,3-48)    | 0,06   |
| <b>RV-SV</b> | 9                       | $27,9 \pm 6,4$ (19,1-38,3) | $22,6 \pm 5$ (15,9-32)     | 0,07   |
| <b>DCM</b>   | 1                       | 32,5                       | 10,3                       | -      |

LV-SV = morphologisch linker Systemventrikel; RV-SV = morphologisch rechter Systemventrikel; DCM = dilatative Kardiomyopathie; EF = Ejektionsfraktion.

Ein Fallbeispiel für „Non-Response“: Ein 15-jähriger Patient fiel bereits vor Beginn der kardialen Resynchronisationstherapie und bei jeder folgenden Visite mit systemventrikulären Ejektionsfraktionen von ca. 43 – 55% auf. Dieser Patient hatte eine Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt. Er erhielt 3 kardiochirurgische Eingriffe zur Korrektur und entwickelte eine erhebliche Sinusbradykardie, weshalb er initial mit einem 2-Kammer-Schrittmacher für 6 Monate versorgt wurde. Bei Zunahme der Dyssynchronie und QRS-Verbreiterung auf  $> 180$  ms wurde der 2-Kammer-Schrittmacher auf ein biventrikuläres Schrittmachersystem aufgerüstet. Die Ejektionsfraktion war nach 12 Monaten kardialer Resynchronisationstherapie von 55,1% auf 48% gesunken (relative Abnahme -14,8% und absolut -7,1%). Allerdings profitierte er sowohl von einem deutlichen Rückgang des NT-proBNP-Wertes von 4.993 pg/ml auf 1.206 pg/ml als auch von einer Normalisierung des QRS-Komplexes von 180 ms auf 120 ms. Die NYHA Einteilung lag durchgehend bei Klasse II. Die Strain-Werte verbesserten sich für die systemische und subpulmonale Ventrikelwand, septal kam es zu einer deutlichen Abnahme, die Dyssynchronie blieb unverändert. Aufgrund der Definition einer Response wurde er daher der Gruppe der Non-Responder zugeteilt.

## 2. NYHA - Klasse

Die körperliche Leistungsfähigkeit wurde anhand der Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) beurteilt. Insgesamt wurden vor Beginn der kardialen Resynchronisationstherapie 18/56 (32,1%) Patienten der NYHA-Klasse II, 34/56 (60,7%) Patienten der NYHA-Klasse III und 4/56 (7,1%) Patienten der NYHA-Klasse IV zugeteilt.

Zwischen Respondern und Non-Respondern zeigt sich vor Therapiebeginn kein signifikanter Unterschied in der NYHA-Einteilung (NYHA-Klasse  $2,7 \pm 0,6$  bei Respondern versus  $2,8 \pm 0,6$  bei Non-Respondern,  $p=0,87$ ). 12 Monate nach kardialer Resynchronisationstherapie verbesserte sich die NYHA-Klasse der Responder signifikant gegenüber der NYHA-Klasse der Non-Responder (NYHA-Klasse  $1,8 \pm 0,6$  bei Respondern versus  $2,9 \pm 0,4$  bei Non-Respondern,  $p<0,001$ ) (Tabelle 5).

Beurteilt man die NYHA-Klasse nach der Morphologie des Systemventrikels, so verbessern sich die Patienten mit einem morphologisch linken Systemventrikel unter Therapie signifikant um eine NYHA-Klasse von III auf II ( $p<0,001$ ). Patienten mit einem systemischen rechten Ventrikel weisen unter kardialer Resynchronisationstherapie keine Änderung der NYHA-Einteilung auf. Allerdings gehören auch 50% dieser Patienten der Gruppe der Non-Responder an. Für den einen Patienten mit dem singulären Ventrikel kann ebenfalls eine Besserung der NYHA-Klasse von III auf II verzeichnet werden.

**Tabelle 5: NYHA-Aufteilung der Responder und Non-Responder.**

| NYHA-Klasse               | Responder<br>n = 39 | Non-Responder<br>n = 17 | p-Wert |
|---------------------------|---------------------|-------------------------|--------|
| <b>Initial</b>            |                     |                         |        |
| II                        | 13                  | 5                       |        |
| III                       | 23                  | 11                      |        |
| IV                        | 3                   | 1                       |        |
| <b>Mittelwert</b>         | $2,7 \pm 0,6$       | $2,8 \pm 0,6$           | 0,87   |
| <b>12 Monate nach CRT</b> |                     |                         |        |
| I                         | 12                  | 0                       |        |
| II                        | 21                  | 2                       |        |
| III                       | 5                   | 14                      |        |
| IV                        | 0                   | 1                       |        |
| <b>Mittelwert</b>         | $1,8 \pm 0,6$       | $2,9 \pm 0,4$           | <0,001 |

NYHA = New York Heart Association.

### 3. Vorangehende Schrittmacherstimulation

Insgesamt 36/56 (64,3%) Patienten waren bereits vor der kardialen Resynchronisationstherapie mit einem Herzschrittmacher versorgt, 21/36 (58,3%) Patienten zusätzlich mit einem AICD. 28/36 (77,8%) Patienten waren mit einem 2-Kammer- und 7/36 (19,4%) Patienten mit einem 1-Kammer-Schrittmacher ausgerüstet und wurden über einen mittleren Zeitraum von  $98 \pm 89$  Monate (Spannbreite 1 - 300 Monate) permanent im subpulmonalen Ventrikel stimuliert.

26/39 (66,7%) der Responder und 10/17 (58,9%) der Non-Responder erhielten bereits vor kardialer Resynchronisationstherapie eine Schrittmacherstimulation über einen Zeitraum von  $95 \pm 94$  Monate beziehungsweise  $94 \pm 75$  Monate. Mit einem 1-Kammer-Schrittmacher waren 5/26 (19,2%) Responder und 2/10 (20%) Non-Responder und mit einem 2-Kammer-Schrittmacher 20/26 (76,9%) Responder und 8/10 (80%) Non-Responder ausgestattet.

Patienten mit einer vorherigen Schrittmachertherapie hatten im Vergleich zu Patienten ohne vorherige Schrittmachertherapie eine initial signifikant verlängerte QRS-Breite ( $176,1 \pm 41,9$  ms versus  $145,6 \pm 34,0$  ms;  $p=0,004$ ) und wiesen 12 Monate nach kardialer Resynchronisationstherapie eine signifikante Abnahme der QRS-Breite auf ( $176,1 \pm 41,9$  ms versus  $150,6 \pm 25,8$  ms;  $p=0,001$ ). Hingegen wiesen die Patienten ohne vorangegangene Schrittmacher-Therapie 12 Monate nach CRT keine signifikante Veränderung der QRS-Breite auf. Für die systemventrikuläre Ejektionsfraktion, die systemventrikulären Volumina, die NT-proBNP Konzentrationen und die NYHA-Klasse zeigte sich vor CRT kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Subgruppen. 12 Monate nach CRT nahm die systemventrikuläre Ejektionsfraktion bei Patienten mit vorangehender Schrittmacherstimulation signifikant zu ( $26,0 \pm 9,1\%$  versus  $37,8 \pm 10,1\%$ ;  $p=0,001$ ), bei Patienten ohne vorherige Schrittmacherstimulation jedoch nur knapp signifikant ( $27,9 \pm 7,5\%$  versus  $34,5 \pm 15,8\%$ ;  $p=0,063$ ). Die systemventrikulären Volumina änderten sich 12 Monate nach CRT bei beiden Patientengruppen nicht signifikant. Die NYHA-Klasse nahm sowohl bei Patienten mit vorangehender Schrittmacherstimulation ( $2,7 \pm 0,6$  versus  $2,2 \pm 0,7$ ;  $p=0,003$ ) als auch bei Patienten ohne vorherige Schrittmacherstimulation ( $2,9 \pm 0,5$  versus  $2,2 \pm 0,9$ ;  $p=0,005$ ) signifikant ab. Die NT-proBNP Konzentrationen nahmen nach 12 Monaten CRT sowohl bei Patienten mit vorangehender Schrittmacherstimulation ( $3.134 \pm 4.123$  pg/ml versus  $2.457 \pm 2.500$  pg/ml;  $p=0,181$ ), als auch bei Patienten ohne vorheriger

Schrittmacherstimulation ( $5.719 \pm 8.298$  pg/ml versus  $2.555 \pm 2.690$  pg/ml;  $p=0,071$ ) nicht signifikant ab (Tabelle 6 und 7).

**Tabelle 6: Patientenkollektiv mit und ohne vorangehende Schrittmacherstimulation vor CRT.**

| Parameter<br>vor Beginn der CRT      | Mit vorangehender<br>Schrittmacherstimulation<br>n = 36 | Ohne vorangehende<br>Schrittmacherstimulation<br>n = 20 | p-Wert |
|--------------------------------------|---|---|--------|
| SV-EF (%)                            | $26,0 \pm 9,1$ (10-47)                                  | $27,9 \pm 7,5$ (18-41)                                  | n.s.   |
| enddiastolisches SV-<br>Volumen (ml) | $131,7 \pm 64,1$ (33-297)                               | $204,2 \pm 122,5$ (85-415)                              | n.s.   |
| endsystolisches SV-<br>Volumen (ml)  | $97,4 \pm 51,4$ (22-230)                                | $149,3 \pm 93,1$ (51-304)                               | n.s.   |
| QRS-Breite (ms)                      | $176,1 \pm 41,9$ (120-360)                              | $145,6 \pm 34,0$ (100-220)                              | 0,004  |
| NT-proBNP (pg/ml)                    | $3.134 \pm 4.123$ (58-22.075)                           | $5.719 \pm 8.298$ (232-34.868)                          | n.s.   |
| NYHA-Klasse                          | $2,7 \pm 0,6$ (2-4)                                     | $2,9 \pm 0,5$ (2-4)                                     | n.s.   |

SV-EF = systemventrikuläre Ejektionsfraktion; Spannbreite in Klammern gesetzt.

**Tabelle 7: Patientenkollektiv mit und ohne vorangehende Schrittmacherstimulation 12 Monate nach CRT.**

| Parameter<br>12 Monate nach CRT      | Mit vorangehender<br>Schrittmacherstimulation<br>n = 36 | Ohne vorangehende<br>Schrittmacherstimulation<br>n = 20 | p-Wert |
|--------------------------------------|---|---|--------|
| SV-EF (%)                            | $37,8 \pm 10,1$ (21-56)                                 | $34,5 \pm 15,8$ (10-69)                                 | n.s.   |
| enddiastolisches SV-<br>Volumen (ml) | $131,1 \pm 78,7$ (25-308)                               | $238,9 \pm 127,9$ (112-407)                             | 0,019  |
| endsystolisches SV-<br>Volumen (ml)  | $84,9 \pm 55,5$ (10-210)                                | $180,7 \pm 104,6$ (76-332)                              | 0,014  |
| QRS-Breite (ms)                      | $150,6 \pm 25,8$ (100-200)                              | $148,5 \pm 26,8$ (100-210)                              | n.s.   |
| NT-proBNP (pg/ml)                    | $2.457 \pm 2.500$ (107-9.149)                           | $2.555 \pm 2.690$ (62-9.454)                            | n.s.   |
| NYHA-Klasse                          | $2,2 \pm 0,7$ (1-3)                                     | $2,2 \pm 0,9$ (1-4)                                     | n.s.   |

SV-EF = systemventrikuläre Ejektionsfraktion; Spannbreite in Klammern gesetzt.

Unter 1- beziehungsweise 2-Kammer-Schrittmacherstimulation fanden sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der systemventrikulären Ejektionsfraktion, der systemventrikulären enddiastolischen beziehungsweise -systolischen Volumina, der QRS-Breite, der NT-proBNP Konzentrationen und der NYHA-Klasse (Tabelle 8).

Bei den enddiastolischen und -systolischen systemventrikulären Volumina zeigten sich unter vorangehender 1-Kammer-Stimulation kleinere Volumina (wenn auch nicht signifikant) als

unter vorangehender 2-Kammer-Stimulation. Hier sollte beachtet werden, dass diese Patientensubgruppe 7 Patienten beinhaltet, die ein Alter  $\leq 10$  Jahren aufwiesen.

**Tabelle 8: Patientenkollektiv mit 1- beziehungsweise 2-Kammer-Schrittmacherstimulation vor CRT.**

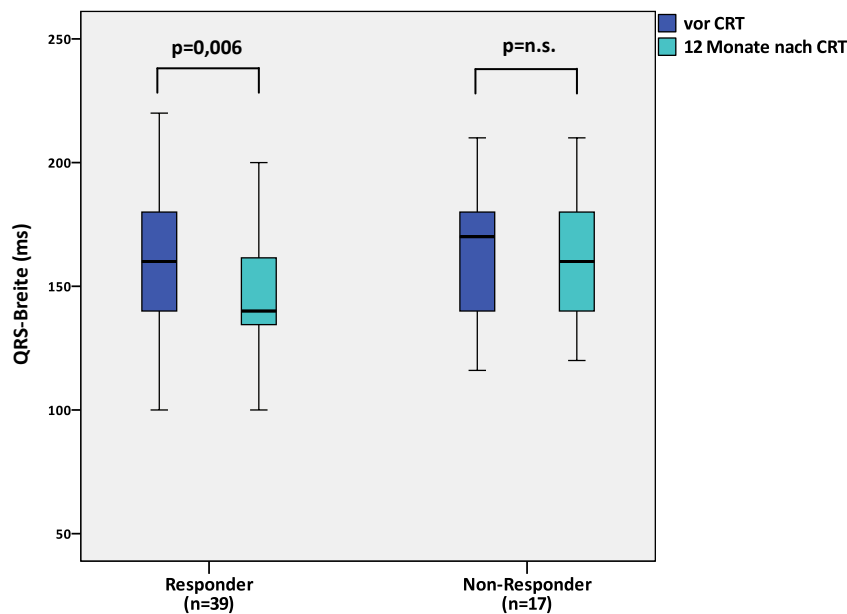
| Parameter<br>vor Beginn der CRT            | 2-Kammer-System<br>n = 28     | 1-Kammer-System<br>n = 7      | p-Wert |
|--|-------------------------------|-------------------------------|--------|
| Vorherige<br>Stimulationsdauer<br>(Monate) | 98 $\pm$ 86,8 (2-300)         | 114,3 $\pm$ 109,1 (1-264)     | n.s.   |
| SV-EF (%)                                  | 26,8 $\pm$ 9,5 (10,2-46,7)    | 25,3 $\pm$ 6,6 (16,4-36)      | n.s.   |
| enddiastolisches SV-<br>Volumen (ml)       | 146,2 $\pm$ 62,7 (40-297)     | 84,6 $\pm$ 53,1 (32,86-164)   | n.s.   |
| endsystolisches SV-<br>Volumen (ml)        | 107,7 $\pm$ 52,9 (21,8-229,8) | 61,4 $\pm$ 32,6 (24,8-104,8)  | n.s.   |
| QRS-Breite (ms)                            | 180,7 $\pm$ 43,6 (124-360)    | 156,9 $\pm$ 34,4 (120-210)    | n.s.   |
| NT-proBNP (pg/ml)                          | 3.356 $\pm$ 4.599 (58-2.2075) | 2.523 $\pm$ 2.270 (170-7.357) | n.s.   |
| NYHA-Klasse                                | 2,8 $\pm$ 0,6 (2-4)           | 2,6 $\pm$ 0,5 (2-3)           | n.s.   |

SV-EF = systemventrikuläre Ejektionsfraktion; Spannbreite in Klammern gesetzt.

#### 4. EKG

Die QRS-Breite der gesunden Kontrollprobanden lag im Mittel bei  $94 \pm 19$  ms und war im Vergleich zu der Patientengruppe mit  $165 \pm 42$  ms signifikant kürzer ( $p < 0,001$ ). Die QRS-Breite vor Implantation des CRT-Systems betrug in der Patientengruppe mit permanenter 2-Kammer-Schrittmacherstimulation im Mittel  $181 \pm 44$  ms (Spannbreite 124 – 360 ms), mit permanenter 1-Kammer-Schrittmacherstimulation  $157 \pm 34$  ms (Spannbreite 120 – 210 ms) und ohne Schrittmacher-Stimulation  $146 \pm 34$  ms (Spannbreite 100 – 220 ms). Patienten mit Schrittmacherstimulation wiesen eine signifikant längere QRS-Breite als Patienten ohne Schrittmacherstimulation auf ( $p < 0,01$ ).

Bei den Respondern zeigte sich unter kardialer Resynchronisationstherapie eine signifikante Abnahme der QRS-Breite von  $161 \pm 33$  ms auf  $146 \pm 26$  ms ( $p = 0,006$ ). Bei den Non-Respondern betrug die QRS-Breite vor der Implantation  $174 \pm 57$  ms und 12 Monate nach Einleitung der kardialen Resynchronisationstherapie  $159 \pm 25$  ms ( $p = 0,583$ ).

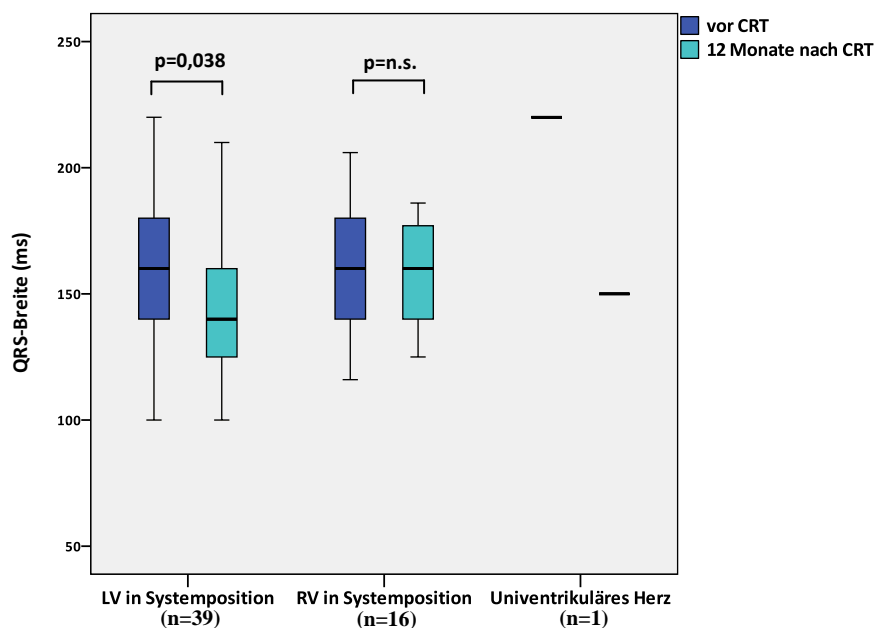


**Abbildung 25: Vergleich der QRS-Breite vor und nach 12 Monaten unter kardialer Resynchronisationstherapie zwischen Respondern und Non-Respondern.** Bei den Respondern zeigte sich eine signifikante Abnahme der QRS-Breite um durchschnittlich 15 ms, wohingegen bei den Non-Respondern keine signifikante Änderung zu beobachten war.

Vergleicht man die initiale QRS-Breite von Patienten mit einem morphologisch linken mit der von Patienten mit einem morphologisch rechten Systemventrikel, so liegt vor CRT kein signifikanter Unterschied vor ( $163 \pm 47$  ms versus  $167 \pm 19$  ms,  $p = \text{n.s.}$ ).

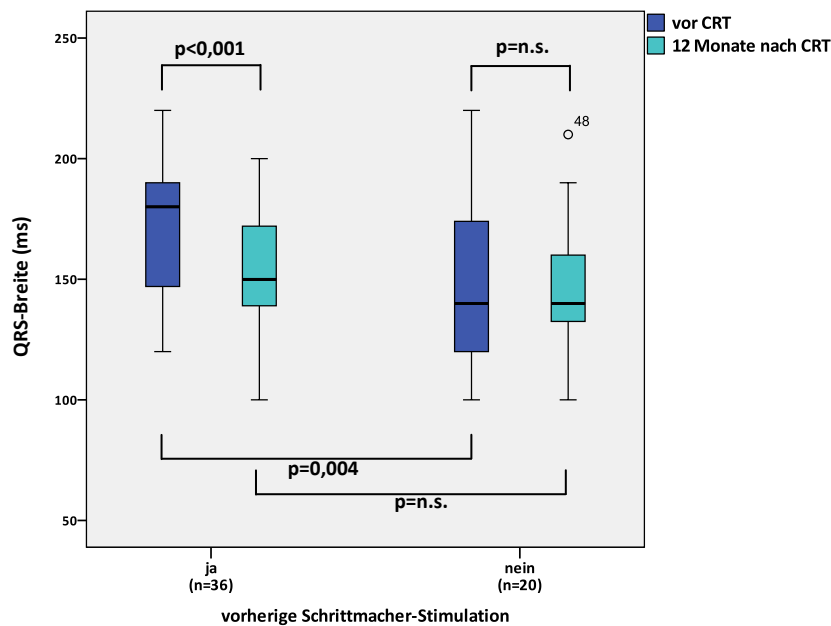
Nach 12 Monaten unter kardialer Resynchronisationstherapie nahm die QRS-Breite bei den Patienten mit einem morphologisch linken Systemventrikel signifikant von  $162 \pm 46$  ms auf  $146 \pm 28$  ms ab ( $p=0,038$ ). Dagegen wiesen Patienten mit einem morphologisch rechten Systemventrikel nur eine minimale und nicht signifikante Abnahme von  $167 \pm 29$  ms auf  $158 \pm 19$  ms ( $p=\text{n.s.}$ ) auf. Der Patient mit univentrikulärem Herzen profitierte ebenfalls von der biventrikulären Stimulation mit einer deutlichen Reduktion der QRS-Breite von 220 ms auf 150 ms.





**Abbildung 26: Vergleich der QRS-Breite vor und nach 12 Monaten unter kardialer Resynchronisationstherapie zwischen Patienten mit einem morphologisch linken und rechten Ventrikel in Systemposition.** Bei den Patienten mit einem morphologisch linken Systemventrikel zeigte sich eine signifikante Abnahme der QRS-Breite, wohingegen bei den Patienten mit einem systemischen rechten Ventrikel keine signifikante Änderung zu beobachten war. LV = morphologisch linker Ventrikel, RV = morphologisch rechter Ventrikel.

Patienten, die bereits mit einem Schrittmachersystem (1- oder 2-Kammer- Schrittmacher) ausgestattet waren, zeigten eine signifikant längere QRS-Breite im Vergleich zu den Patienten, die bisher keine Schrittmachertherapie erhalten hatten ( $176 \pm 42$  ms versus  $145 \pm 34$  ms;  $p = 0,004$ ). Jedoch wiesen Patienten mit bereits etabliertem Schrittmachersystem eine signifikante Reduktion der QRS-Breite von  $176 \pm 42$  ms auf  $150 \pm 25$  ms ( $p < 0,001$ ) unter der kardialen Resynchronisationstherapie auf, wohingegen Patienten ohne vorangegangene Schrittmachertherapie keine Änderung zeigten ( $145 \pm 34$  ms versus  $149 \pm 27$  ms,  $p = \text{n.s.}$ ).



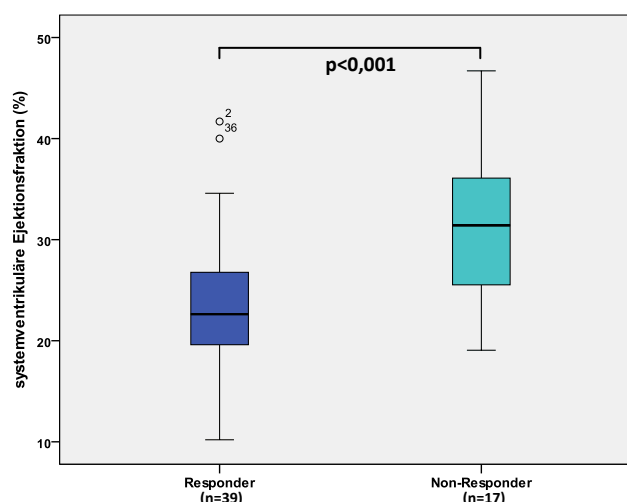
**Abbildung 27: Vergleich der QRS-Breite vor und nach 12 Monaten unter kardialer Resynchronisationstherapie zwischen Patienten mit und ohne vorherige Schrittmachertherapie.** Patienten mit vorangehender Schrittmachertherapie haben im Vergleich zu Patienten ohne Schrittmachertherapie initial eine signifikant verlängerte QRS-Breite.

## 5. Konventionelle Echokardiographie

### 5.1 Systemventrikuläre Ejektionsfraktion

Die *systemventrikuläre Ejektionsfraktion* betrug in der Kontrollgruppe im Mittel  $60,8 \pm 4,4\%$  und wies einen hochsignifikanten Unterschied zu der Patientengruppe mit  $26,7 \pm 8,6\%$  ( $p < 0,001$ ) auf.

Vor Beginn der kardialen Resynchronisationstherapie wiesen die Responder im Vergleich zu den Non-Respondern eine signifikant niedrigere systemventrikuläre Ejektionsfraktion ( $24 \pm 7,3\%$  versus  $32,3 \pm 8,6\%$ ;  $p < 0,001$ ) auf (Abbildung 28).

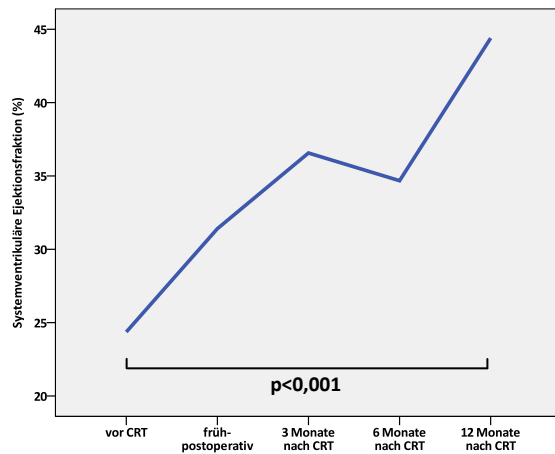
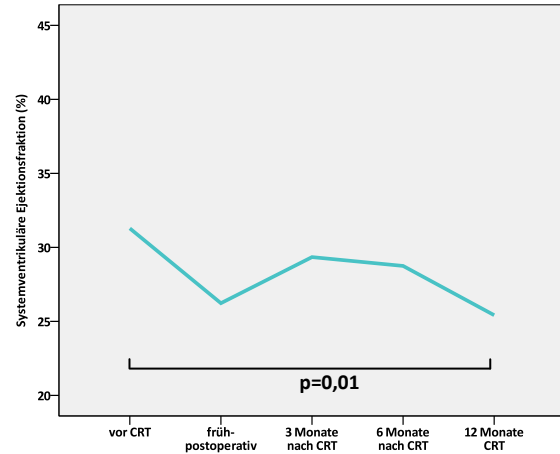


**Abbildung 28: Vergleich der systemventrikulären Ejektionsfraktion zwischen Respondern und Non-Respondern vor Beginn der kardialen Resynchronisationstherapie.** Die Responder wiesen initial eine signifikant geringere Ejektionsfraktion des Systemventrikels auf.

Unter *biventrikulärer Stimulation* stieg die systemventrikuläre Ejektionsfraktion (absolut in Prozent) bei den Respondern von initial  $24 \pm 7,3\%$  auf früh-postoperativ  $31,8 \pm 9,5\%$  ( $p<0,001$ ), nach 3 Monaten auf  $36,5 \pm 9,8\%$  ( $p<0,001$ ), nach 6 Monaten auf  $35,3 \pm 11,3\%$  ( $p<0,001$ ) und nach 12 Monaten auf  $41,6 \pm 10,7\%$  ( $p<0,001$ ) an.

Bei den Non-Respondern fand sich unter der biventrikulären Stimulation nach 6 beziehungsweise 12 Monaten eine signifikante Abnahme der Ejektionsfraktion von initial  $32,3 \pm 8,6\%$  auf  $29,5 \pm 8,9\%$  ( $p=0,04$ ) beziehungsweise  $26,8 \pm 9,4\%$  ( $p=0,01$ ). Bereits früh postoperativ ( $29,8 \pm 10,7\%$ ) und nach 3 Monaten ( $31,3 \pm 7,8\%$ ) ließ sich bei dieser Gruppe eine negative Tendenz mit Verschlechterung der Ejektionsfraktion erkennen.

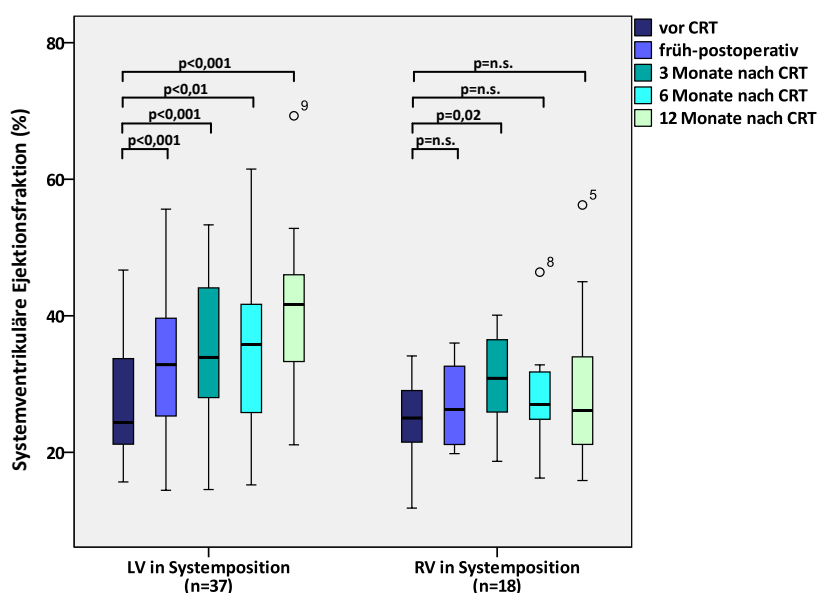
Ein signifikanter Unterschied in der systemventrikulären Ejektionsfraktion ließ sich zwischen Respondern und Non-Respondern bereits vor Beginn ( $p=0,001$ ) als auch 3 ( $p=0,043$ ) und 12 Monate ( $p<0,001$ ) unter kardialer Resynchronisationstherapie erkennen (Abbildung 29).

**A****B**

**Abbildung 29: Vergleich der systemventrikulären Ejektionsfraktionen zwischen Respondern (A) und Non-Respondern (B) vor, früh-postoperativ, 3, 6 und 12 Monate nach kardialer Resynchronisationstherapie.** Bei den Respondern zeigte sich eine signifikante Zunahme der Ejektionsfraktion ( $p<0,001$ ), wohingegen die Ejektionsfraktion bei den Non-Respondern abnahm ( $p=0,01$ ).

Betrachtet man die systemventrikuläre Ejektionsfraktion nach der Art der kongenitalen Herzerkrankung, so stellt sich für Patienten mit einem morphologisch linken im Vergleich zu Patienten mit einem morphologisch rechten Ventrikel in Systemposition anfangs kein signifikanter Unterschied dar ( $27 \pm 9,4\%$  versus  $23,3 \pm 7,1\%$ ;  $p=n.s.$ ). Allerdings zeigte sich eine deutliche Tendenz über die ersten 6 Monate, dass Patienten mit einem systemischen rechten Ventrikel ein schlechteres Ansprechen auf die kardiale Resynchronisationstherapie zeigten beziehungsweise die Ejektionsfraktion niedriger war als bei Patienten mit einem morphologisch linken Systemventrikel. Nach 12 Monaten war der Unterschied zwischen beiden Gruppen signifikant ( $39,3 \pm 11,6\%$  versus  $30,7 \pm 12,7\%$ ;  $p=0,02$ ). Bei Patienten mit einem morphologisch linken Systemventrikel ließ sich über die gesamte Nachbeobachtungszeit eine signifikante Zunahme der Ejektionsfraktion nachweisen (Abbildung 30).

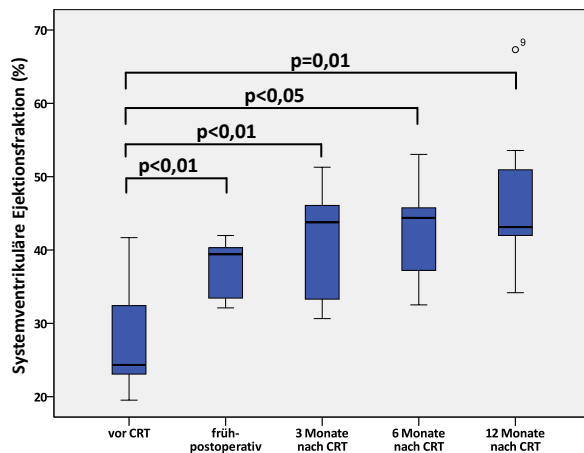
Der Patient mit univentrikulärem Herzen profitierte ebenfalls von der biventrikulären Stimulation. Die Ejektionsfraktion stieg von initial 22,6% auf 32% nach 12 Monaten an.



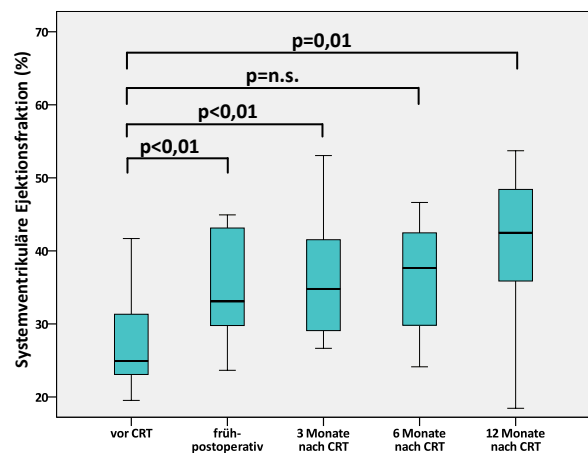
**Abbildung 30: Vergleich der systemventrikulären Ejektionsfraktion unter biventrikulärer Stimulation zwischen Patienten mit morphologisch linkem und rechtem Ventrikel in Systemposition vor, früh-postoperativ, 3, 6 und 12 Monate nach kardialer Resynchronisationstherapie.** Die Patienten mit einem morphologisch linken Systemventrikel zeigten im Gegensatz zu Patienten mit systemisch rechtem Ventrikel eine signifikante Zunahme der Ejektionsfraktion nach 12 Monaten. LV = morphologisch linker Ventrikel, RV = morphologisch rechter Ventrikel.

Unter alleiniger *systemischer linksventrikulärer Stimulation* die während der einzelnen Kontrolluntersuchungen getestet wurde, konnte ebenfalls eine signifikante Zunahme der Ejektionsfraktion des Systemventrikels festgestellt werden. So stieg die systemventrikuläre Ejektionsfraktion von initial  $26,7 \pm 8,6\%$  auf früh-postoperativ  $35,8 \pm 6,9\%$  ( $p=0,001$ ), nach 3 Monaten auf  $36,2 \pm 9,5\%$  ( $p=0,006$ ), nach 6 Monaten auf  $35,5 \pm 11\%$  ( $p=0,041$ ) und nach 12 Monaten auf  $40,5 \pm 14,6\%$  ( $p=0,012$ ) an (Abbildung 31). Ein signifikanter Unterschied zur biventrikulären Stimulation fand sich hingegen nicht.

A



B



**Abbildung 31: Vergleich der systemventrikulären Ejektionsfraktion unter systemischer linksventrikulärer (A) und subpulmonaler rechtsventrikulärer Stimulation (B). CRT = kardiale Resynchronisationstherapie.**

Unter alleiniger *subpulmonaler rechtsventrikulärer Stimulation* die während der einzelnen Kontrolluntersuchungen genauso wie die systemische linksventrikuläre Stimulation getestet wurde, zeigte sich ebenfalls eine signifikante Zunahme der systemventrikulären Ejektionsfraktion von initial  $26,7 \pm 8,6\%$  auf früh-postoperativ  $34,1 \pm 8,6\%$  ( $p=0,003$ ), nach 3 Monaten auf  $34,8 \pm 10,7\%$  ( $p=0,011$ ), nach 6 Monaten auf  $31,9 \pm 11,9\%$  ( $p=n.s.$ ) und nach 12 Monaten auf  $39,9 \pm 14,4\%$  ( $p=0,01$ ). Im Vergleich zur biventrikulären und alleinigen systemischen linksventrikulären Stimulation fand sich kein signifikanter Unterschied.

Eine Subgruppenanalyse hingegen erbrachte, dass sich die systemventrikuläre Ejektionsfraktion bei Patienten mit einem systemischen rechten Ventrikel signifikant unter einer alleinigen subpulmonalen rechtsventrikulären Stimulation im Vergleich zu einer biventrikulären Stimulation verschlechterte. Sowohl nach 3, 6 und 12 Monaten lag die systemventrikuläre Ejektionsfraktion signifikant niedriger als bei der durchgeführten biventrikulären Stimulation (jeweils  $p=0,05$ ). Unmittelbar postoperativ fand sich zur biventrikulären Stimulation kein Unterschied (Tabelle 9).

**Tabelle 9: Vergleich der systemventrikulären Ejektionsfraktion bei Patienten mit morphologisch rechtem Systemventrikel unter alleiniger subpulmonaler rechtsventrikulärer beziehungsweise biventrikulärer Stimulation.**

| Visite                    | BIV-Stimulation<br>Systemventrikuläre<br>EF (%) | RV-Stimulation<br>Systemventrikuläre<br>EF (%) | p-Wert |
|---------------------------|---|--|--------|
| <b>vor CRT</b>            | 26,3 ± 7  | 26,3 ± 7                                       | n.s.   |
| <b>früh-postoperativ</b>  | 28,5 ± 7,5                                      | 29,3 ± 5,8                                     | n.s.   |
| <b>3 Monate nach CRT</b>  | 32,3 ± 6,7                                      | 25,3 ± 7,4                                     | 0,05   |
| <b>6 Monate nach CRT</b>  | 29,2 ± 8,1                                      | 24,5 ± 11,2                                    | 0,05   |
| <b>12 Monate nach CRT</b> | 30,7 ± 12,8                                     | 28,7 ± 17,4                                    | 0,05   |

BIV – Stimulation = biventrikuläre Stimulation, RV – Stimulation = subpulmonale rechtsventrikuläre Stimulation, EF = Ejektionsfraktion.

Auch Patienten, die eine vorangegangene Schrittmacherstimulation (1- oder 2-Kammer-Schrittmachersystem) erhalten hatten, wiesen unter alleiniger subpulmonaler rechtsventrikulärer Stimulation eine signifikant schlechtere systemventrikuläre Ejektionsfraktion als unter biventrikulärer Stimulation auf. Signifikante Unterschiede ließen sich auch 3 Monate ( $32,3 \pm 5,7\%$  versus  $35,3 \pm 9,2\%$ ;  $p=0,038$ ), 6 Monate ( $29,6 \pm 8,6\%$  versus  $34,2 \pm 10,1\%$ ;  $p=0,05$ ) und 12 Monate ( $36,4 \pm 10\%$  versus  $37,8 \pm 10,1\%$ ;  $p=0,028$ ) nach kardialer Resynchronisationstherapie beobachten. Frühpostoperativ konnte kein Unterschied gezeigt werden (Tabelle 10).

**Tabelle 10: Vergleich der systemventrikulären Ejektionsfraktion bei Patienten mit vorheriger Schrittmacherstimulation unter alleiniger subpulmonaler rechtsventrikulärer beziehungsweise biventrikulärer Stimulation.**

| Visite                    | BIV-Stimulation<br>Systemventrikuläre<br>EF (%) | RV-Stimulation<br>Systemventrikuläre<br>EF (%) | p-Wert |
|---------------------------|---|--|--------|
| <b>vor CRT</b>            | 26,0 ± 9,1                                      | 26,0 ± 9,1                                     | n.s.   |
| <b>früh-postoperativ</b>  | 31 ± 9,2  | 31,5 ± 7,7                                     | n.s.   |
| <b>3 Monate nach CRT</b>  | 35,3 ± 9,2                                      | 32,3 ± 5,7                                     | 0,038  |
| <b>6 Monate nach CRT</b>  | 34,2 ± 10,1                                     | 29,6 ± 8,6                                     | 0,05   |
| <b>12 Monate nach CRT</b> | 37,8 ± 10,1                                     | 36,4 ± 10                                      | 0,028  |

BIV – Stimulation = biventrikuläre Stimulation, RV – Stimulation = subpulmonale rechtsventrikuläre Stimulation, EF = Ejektionsfraktion.

Im Vergleich zur biventrikulären Stimulation zeigte sich bei der Gruppe der Non-Responder eine Verschlechterung der systemventrikulären Ejektionsfraktion unter alleiniger systemischer links- und am deutlichsten unter alleiniger subpulmonaler rechtsventrikulärer Stimulation,

was jedoch statistisch nicht signifikant war. Von initial  $32,3 \pm 8,6\%$  nahm die systemventrikuläre Ejektionsfraktion der Non-Responder 3 Monate nach kardialer Resynchronisationstherapie auf  $31,3 \pm 7,8\%$  ( $p=n.s.$ ), unter alleiniger systemischer linksventrikulärer Stimulation auf  $26,9 \pm 6,6\%$  ( $p=n.s.$ ) und unter alleiniger subpulmonaler rechtsventrikulärer Stimulation auf  $24,9 \pm 8,2\%$  ( $p=n.s.$ ) ab. 6 Monate nach CRT sank die systemventrikuläre Ejektionsfraktion weiter auf  $29,5 \pm 8,9\%$  ( $p=n.s.$ ), unter alleiniger systemischer linksventrikulärer Stimulation auf  $22,5 \pm 7,3\%$  ( $p=n.s.$ ) und unter alleiniger subpulmonaler rechtsventrikulärer Stimulation auf  $17,8 \pm 4,5\%$  ( $p=n.s.$ ) ab. 12 Monate unter CRT konnte eine weitere Abnahme der systemventrikulären Ejektionsfraktion auf  $26,8 \pm 9,4\%$  ( $p=n.s.$ ), unter alleiniger systemischer linksventrikulärer Stimulation auf  $20,1 \pm 6,9\%$  ( $p=n.s.$ ) und unter alleiniger subpulmonaler rechtsventrikulärer Stimulation auf  $14 \pm 6,3\%$  ( $p=n.s.$ ) nachgewiesen werden.

**Tabelle 11: Vergleich der systemventrikulären Ejektionsfraktion unter subpulmonaler rechts-, systemischer links-, und biventrikulärer Stimulation bei Respondern und Non-Respondern.**

| Systemventrikuläre Ejektionsfraktion (%) |                        |                           |        |
|--|------------------------|---------------------------|--------|
| Stimulationsmodus                        | Responder<br>(n = 39)  | Non-Responder<br>(n = 17) | p-Wert |
| <b>Vor CRT</b>                           | $24 \pm 7,3$           | $32,3 \pm 8,6$            | 0,001  |
| <b>BIV-Stimulation</b>                   |                        |                           |        |
| <b>3 Monate</b>                          | $36,5 \pm 9,8^{\Phi}$  | $31,3 \pm 7,8^{\infty}$   | 0,04   |
| <b>6 Monate</b>                          | $35,3 \pm 11,3^{\Phi}$ | $29,5 \pm 8,9^{\Phi}$     | n.s.   |
| <b>12 Monate</b>                         | $41,6 \pm 10,7^{\Phi}$ | $26,8 \pm 9,4^{\Phi}$     | 0,001  |
| <b>LV-Stimulation</b>                    |                        |                           |        |
| <b>3 Monate</b>                          | $40,1 \pm 7,7^{\Phi}$  | $26,9 \pm 6,6^{\infty}$   | 0,008  |
| <b>6 Monate</b>                          | $40,6 \pm 7,2^{\Phi}$  | $22,5 \pm 7,3^{\infty}$   | 0,007  |
| <b>12 Monate</b>                         | $44,6 \pm 12,1^{\Phi}$ | $20,1 \pm 6,9^{\infty}$   | 0,05   |
| <b>RV-Stimulation</b>                    |                        |                           |        |
| <b>3 Monate</b>                          | $38,9 \pm 8,9^{\Phi}$  | $24,9 \pm 8,2^{\infty}$   | 0,01   |
| <b>6 Monate</b>                          | $38,2 \pm 7,7^{\Phi}$  | $17,8 \pm 4,5^{\infty}$   | 0,005  |
| <b>12 Monate</b>                         | $45,1 \pm 8,2^{\Phi}$  | $14 \pm 6,3^{\infty}$     | 0,03   |

p-Wert für Responder versus Non-Responder.  $\Phi$   $p < 0,05$  versus vor CRT,  $\infty$   $p = n.s.$

BIV-Stimulation = biventrikuläre Stimulation, RV-Stimulation = subpulmonale rechtsventrikuläre Stimulation, LV-Stimulation = systemische linksventrikuläre Stimulation, EF = Ejektionsfraktion.



Bei den Respondern trat bei allen 3 Stimulationsmodi eine Verbesserung der systemventrikulären Ejektionsfraktion auf. Die systemventrikuläre Ejektionsfraktion der Non-Responder verschlechterte sich unter systemischer links- beziehungsweise subpulmonaler rechtsventrikulärer Stimulation am stärksten.

**Tabelle 12: Absolute prozentuale Änderung (%) der systemventrikulären Ejektionsfraktion unter kardialer Resynchronisationstherapie sowie unter systemischer links- beziehungsweise subpulmonaler rechtsventrikulärer Stimulation.**

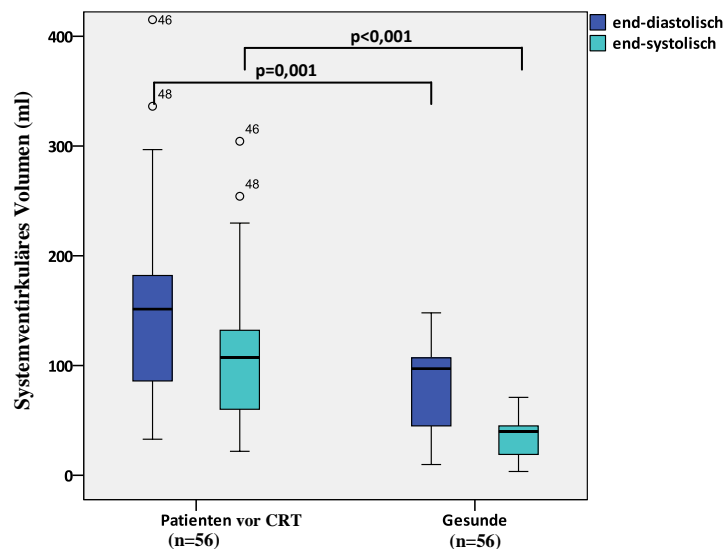
| Follow-up             | BIV<br>Gesamt-<br>kollektiv | Responder | Non-<br>Responder | LV in<br>SV | RV in<br>SV | Vorherige<br>SM-<br>Therapie | Links-<br>ventrikuläre<br>Stimulation<br>GK | Rechts-<br>ventrikuläre<br>Stimulation<br>GK |
|-----------------------|-----------------------------|-----------|-------------------|-------------|-------------|------------------------------|---|--|
| 3 Monate<br>nach CRT  | + 8,2                       | + 12,5    | - 1               | + 9,6       | + 6         | + 9,3                        | + 9,5                                       | + 8,1  |
| 6 Monate<br>nach CRT  | + 6,8                       | + 11,3    | - 2,8             | + 8,7       | + 2,9       | + 8,2                        | + 8,8                                       | + 5,2  |
| 12 Monate<br>nach CRT | + 10                        | + 17,6    | - 5,5             | + 12,3      | + 4,4       | + 11,8                       | + 13,8                                      | + 13,2                                       |

BIV = biventrikuläre Stimulation, LV in SV = morphologisch linker Ventrikel in Systemposition, RV in SV = morphologisch rechter Ventrikel in Systemposition, SM-Therapie = Schrittmachertherapie, GK = Gesamtkollektiv.

4/7 (57,1%) Patienten mit einem kongenitalen und 15/19 (78,9%) Patienten mit einem erworbenen AV-Block III° gehörten zu den Respondern. Insgesamt stieg deren systemventrikuläre Ejektionsfraktion von  $22,4 \pm 7,6\%$  auf  $41,4 \pm 10,5\%$  an ( $p=0,001$ , relativer Anstieg 45,9% und absolut 19%). Responder mit einem erworbenen AV-Block III° wiesen einen signifikanten Anstieg der Ejektionsfraktion von  $23,3 \pm 7,7\%$  auf  $41,2 \pm 11,5\%$  ( $p=0,002$ , relativer Anstieg 43,4% und absolut 17,9%) auf. Bei Respondern mit einem kongenitalen AV-Block III° stieg die Ejektionsfraktion von  $19,4 \pm 7,6\%$  auf  $42,3 \pm 5,7\%$  ( $p=0,01$ , relativer Anstieg 54,1% und absolut 22,9%).

## 5.2 Systemventrikuläre Volumina

Bei der Kontrollgruppe betrug das durchschnittliche systemventrikuläre enddiastolische Volumen  $83,1 \pm 37,7$  ml und das endsystolische Volumen  $34,9 \pm 17,1$  ml. Im Vergleich dazu zeigte sich in der Patientengruppe sowohl vor als auch 12 Monate nach kardialer Resynchronisationstherapie ein signifikant größeres enddiastolisches (vor CRT  $147 \pm 83$  ml;  $p=0,001$  und 12 Monate nach CRT  $157 \pm 101$  ml;  $p=0,001$ ) und endsystolisches (vor CRT  $108 \pm 64$  ml;  $p<0,001$  und 12 Monate nach CRT  $108 \pm 80$  ml;  $p<0,001$ ) Volumen des Systemventrikels.



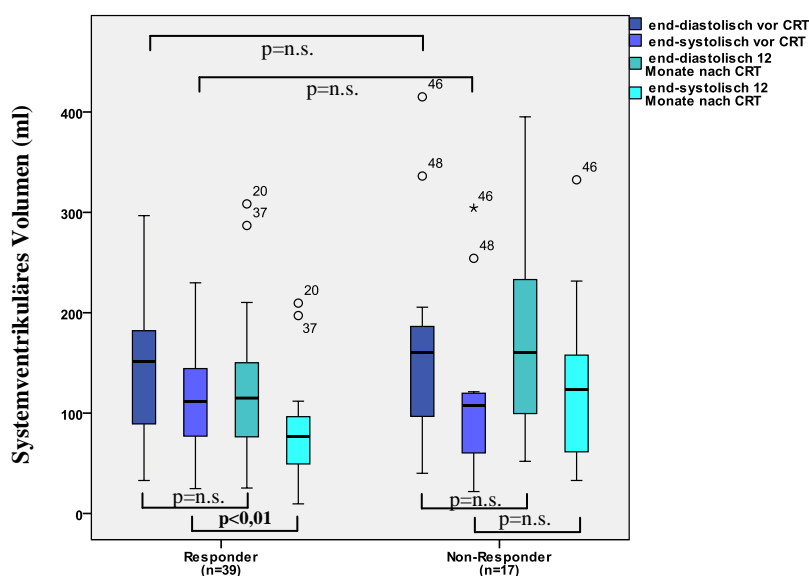
**Abbildung 32: Vergleich des systemventrikulären enddiastolischen und –systolischen Volumens von Patienten vor CRT und gesunden Probanden.**

Die Responder wiesen sowohl vor als auch 12 Monate nach kardialer Resynchronisationstherapie ein im Mittel geringeres enddiastolisches und –systolisches Volumen des Systemventrikels auf als die Non-Responder, was statistisch jedoch nicht signifikant war (Abbildung 33).

12/39 (30,8%) Respondern wiesen eine Abnahme des enddiastolischen beziehungsweise –systolischen Volumens des Systemventrikels von  $> 10\%$  auf. In dieser Subgruppe hatten 3/12 (25%) Patienten eine kongenital korrigierte Transposition der großen Gefäße, 3/12 (25%) Patienten eine korrigierte Aortenisthmusstenose, 2/12 (16,7%) Patienten einen angeborenen AV-Block III° und jeweils ein Patient eine korrigierte Fallot'sche Tetralogie, einen

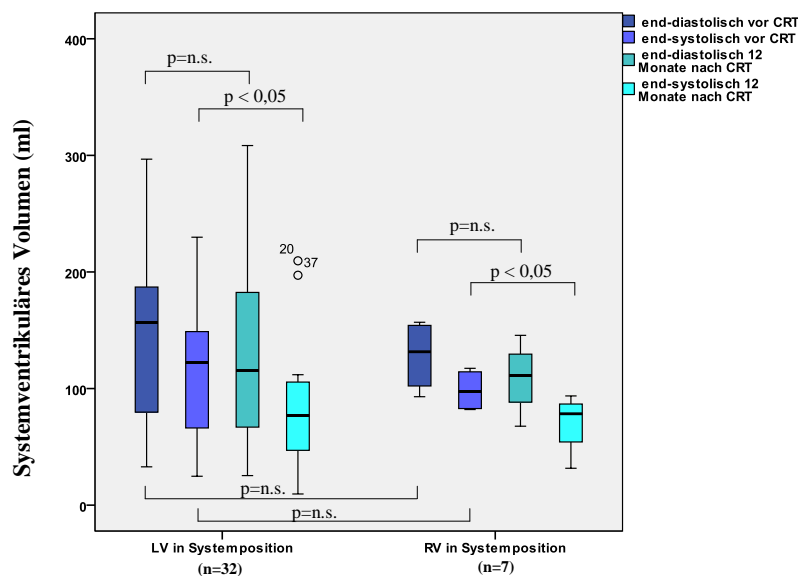
korrigierten atrioventrikulären Septumdefekt, einen Ventrikelseptumdefekt und eine dilatative Kardiomyopathie als zugrundeliegende Herzerkrankung. 9/12 (75%) dieser Responder waren bereits vorher mit einem 1- oder 2-Kammer-Schrittmachersystem versorgt gewesen.

Bei 27/39 (69,2%) Respondern konnte keine oder nur eine geringe Abnahme des systemventrikulären enddiastolischen Volumens ( $< 10\%$ ) gemessen werden. Es zeigte sich in der Gruppe der Responder jedoch eine signifikante Abnahme des endsystolischen Volumens von  $106,1 \pm 52,7$  ml auf  $94,3 \pm 74,6$  ml ( $p < 0,01$ ) 12 Monate nach CRT (Abbildung 33).



**Abbildung 33: Vergleich der Mittelwerte des systemventrikulären Volumens (enddiastolisch und -systolisch) bei Respondern und Non-Respondern vor Beginn und 12 Monate nach kardialer Resynchronisationstherapie.**

In der Subgruppe der Responder fand sich vor CRT kein signifikanter Unterschied der systemventrikulären Volumina zwischen einem morphologisch linken oder rechten Systemventrikel. Bei Patienten mit einem linken Systemventrikel nahm das enddiastolische Volumen von  $148 \pm 72$  ml auf  $135 \pm 90$  ml ( $p = n.s.$ ) und das endsystolische Volumen von  $118 \pm 57$  ml auf  $85 \pm 62$  ml ( $p < 0,05$ ) 12 Monate nach CRT ab. Bei Patienten mit einem rechten Systemventrikel veränderte sich das enddiastolische Volumen unter CRT nicht (vor CRT  $108 \pm 41$  ml versus 12 Monate nach CRT  $109 \pm 32$  ml;  $p = n.s.$ ) und das endsystolische Volumen nahm von  $81 \pm 31$  ml auf  $70 \pm 27$  ml ( $p < 0,05$ ) ab (Abbildung 34).



**Abbildung 34: Systemventrikuläre Volumina bei Respondern mit morphologisch linkem beziehungsweise rechtem Systemventrikel.** Dargestellt sind die enddiastolischen und -systolischen Volumina vor Beginn und 12 Monate nach CRT.

### 5.3 Insuffizienz der systemischen AV-Klappe

Von den Patienten mit angeborenem Herzfehler hatten vor Beginn der kardialen Resynchronisationstherapie 20 Patienten keine, 19 Patienten eine erstgradige, 11 Patienten eine zweitgradige und 2 Patienten eine hochgradige Insuffizienz der systemischen AV-Klappe. 3 Patienten hatten bereits vor Beginn der kardialen Resynchronisationstherapie einen AV-Klappenersatz erhalten. Bei 4 Patienten lagen keine Daten bezüglich des AV-Klappenstatus zu Therapiebeginn vor.

Bei den Kontrollprobanden lagen keine relevanten AV-Klappeninsuffizienzen vor.

Bei der Patientengruppe war eine minimale Abnahme des Insuffizienzgrades nach 12 Monaten unter biventrikulärer Stimulation zu verzeichnen, die jedoch statistisch nicht signifikant war.

## 5.4 Velocity-Time-Integral (VTI)

Das VTI lag in der Kontrollgruppe im Mittel bei  $24,2 \pm 5,2$  cm. Im Vergleich dazu zeigten sich in der Patientengruppe vor Therapiebeginn als auch unter kardialer Resynchronisationstherapie signifikant reduzierte VTI-Werte (initial  $18,2 \pm 5,1$  cm versus  $20,3 \pm 6,9$  cm 12 Monate nach CRT; jeweils  $p < 0,001$ ).

Unter *biventrikulärer Stimulation* fand sich ein signifikanter Anstieg der VTI bei den Respondern von  $18,6 \pm 5,2$  cm vor Beginn der CRT auf  $23,7 \pm 9,2$  cm nach 3 Monaten ( $p=0,003$ ), auf  $22,6 \pm 6,5$  cm nach 6 Monaten ( $p=0,01$ ) und auf  $22,2 \pm 7,6$  cm nach 12 Monaten CRT ( $p=0,003$ ).

Unter alleiniger *systemischer linksventrikulärer Stimulation* zeigte sich bei den Respondern ebenfalls eine Zunahme der VTI von initial  $18,6 \pm 5,2$  cm auf  $24,2 \pm 3,3$  cm nach 12 Monaten CRT ( $p=0,03$ ). Bei den anderen Untersuchungszeitpunkten konnte keine signifikante Zunahme der VTI nachgewiesen werden.

Auch unter alleiniger *subpulmonaler rechtsventrikulärer Stimulation* konnte bei den Respondern eine signifikante Zunahme der VTI von initial  $18,6 \pm 5,2$  cm auf  $22,1 \pm 5,3$  cm nach 6 Monaten ( $p=0,04$ ) und auf  $24,1 \pm 4,2$  cm nach 12 Monaten CRT ( $p=0,028$ ) nachgewiesen werden.

Bei den Non-Respondern war das VTI sowohl vor als auch 12 Monate unter kardialer Resynchronisationstherapie signifikant schlechter als bei der Kontrollgruppe (initial  $17,4 \pm 5,2$  cm versus  $16,9 \pm 3,4$  cm 12 Monate unter CRT; jeweils  $p < 0,001$ ). Im Vergleich zu den Respondern zeigte sich initial kein signifikanter Unterschied ( $17,4 \pm 5,2$  cm versus  $18,6 \pm 5,2$  cm,  $p=n.s.$ ), allerdings nach 3, 6 und 12 Monaten unter CRT jeweils signifikant reduzierte VTI-Werte für die Non-Responder ( $18,1 \pm 4,5$  cm versus  $23,7 \pm 9,2$  cm 3 Monate unter CRT,  $p=0,05$ ;  $18,7 \pm 4,3$  cm versus  $22,6 \pm 6,5$  cm 6 Monate unter CRT,  $p=0,05$ ;  $16,9 \pm 3,4$  cm versus  $22,2 \pm 7,6$  cm 12 Monate unter CRT,  $p=0,002$ ).

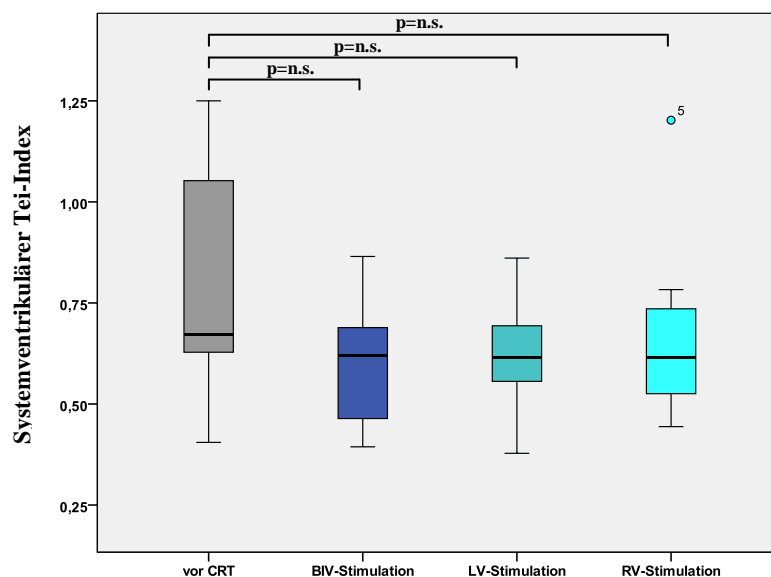
Responder mit morphologisch linkem Systemventrikel wiesen eine signifikante Verbesserung der VTI nach 12 Monaten unter CRT auf (initial  $18,4 \pm 5,4$  cm versus  $22,4 \pm 8,3$  cm 12 Monate unter CRT;  $p=0,013$ ), wohingegen Responder mit morphologisch rechtem Systemventrikel nur eine leichte Verbesserung der VTI aufwiesen (initial  $20,2 \pm 4,4$  cm versus  $22,4 \pm 3,0$  cm 12 Monate unter CRT;  $p=n.s.$ ).

## 5.5 Tei-Index des Systemventrikels

Alle gesunden Probanden wiesen einen normalen Tei-Index des Systemventrikels  $< 0,5$  auf. Im Mittel lag der Tei-Index bei  $0,39 \pm 0,2$ .

Bei 27/56 (48,2%) Patienten konnte ein pathologischer systemventrikulärer Tei-Index ( $> 0,5$ ) vor Beginn der Resynchronisationstherapie mit einem Mittelwert von  $0,86 \pm 0,3$  gefunden werden. Bei 29/56 (51,8%) Patienten lag der Tei-Index mit einem Mittelwert von  $0,36 \pm 0,1$  im Normbereich.

Bei den Respondern reduzierte sich der systemventrikuläre Tei-Index von initial  $0,67 \pm 0,4$  vor CRT auf  $0,56 \pm 0,2$  ( $p=0,08$ ) 12 Monate nach CRT. Trotz fehlender Signifikanz im zeitlichen Verlauf zeigten sich dennoch 12 Monate nach *biventrikulärer Stimulation* niedrigere Tei-Indices (Mittelwert  $0,57 \pm 0,2$ ) als unter *systemischer links-* (Mittelwert  $0,67 \pm 0,2$ ) oder *subpulmonaler rechtsventrikulärer* ( $0,74 \pm 0,3$ ) *Stimulation*.

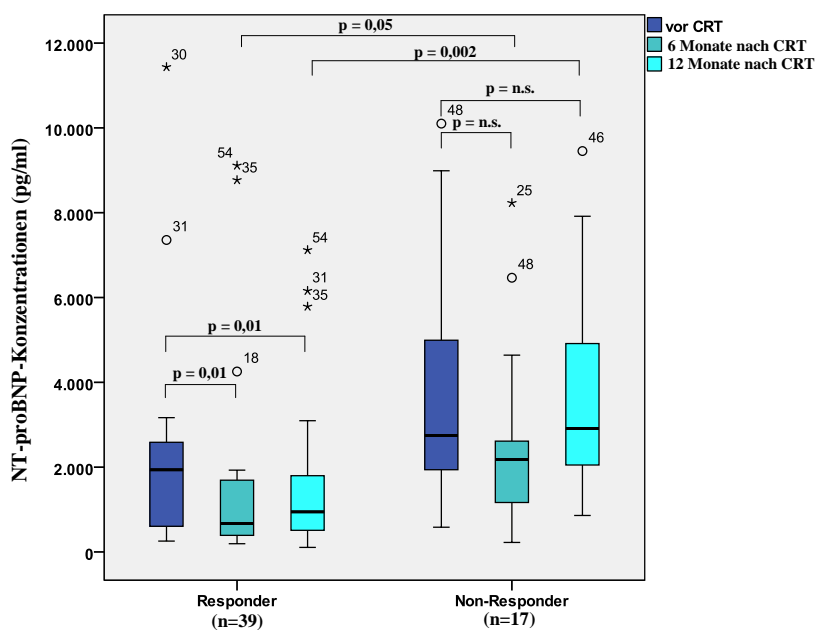


**Abbildung 35:** Systemventrikulärer Tei-Index vor und 12 Monate nach kardialer Resynchronisationstherapie mit Vergleich der biventrikulären (BIV) zur alleinigen systemischen links- (LV) und subpulmonalen rechtsventrikulären (RV) Stimulation.

## 6. Natriuretische Peptide

Die NT-proBNP-Konzentrationen lagen in der gesamten Patientengruppe initial bei  $4.079 \pm 6.045$  pg/ml vor CRT und fielen auf  $2.498 \pm 2.550$  pg/ml 12 Monate nach CRT ab ( $p=0,03$ ). Bei den Respondern betrugen sie vor CRT  $3.459 \pm 4.763$  pg/ml, nach 3 Monaten  $1.862 \pm 2.155$  pg/ml ( $p=0,019$ ), nach 6 Monaten  $1.960 \pm 2.507$  pg/ml ( $p=0,012$ ) und nach 12 Monaten  $1.853 \pm 2.354$  pg/ml ( $p=0,012$ ). In der Gruppe der Non-Responder betrugen sie vor CRT  $5.355 \pm 8.106$  pg/ml, nach 3 Monaten  $3.163 \pm 3.026$  pg/ml ( $p=n.s.$ ), nach 6 Monaten  $2.718 \pm 2.249$  pg/ml ( $p=n.s.$ ) und nach 12 Monaten  $3.836 \pm 2.495$  pg/ml ( $p=n.s.$ ). Einen signifikanten Unterschied der NT-proBNP-Werte fand sich ab dem 6. Monat zwischen Respondern und Non-Respondern ( $1.960 \pm 2.507$  pg/ml versus  $2.718 \pm 2.249$  pg/ml;  $p=0,05$ ) und vor allem 12 Monate nach CRT ( $1.853 \pm 2.354$  pg/ml versus  $3.836 \pm 2.495$  pg/ml;  $p=0,002$ ) (Abbildung 36).

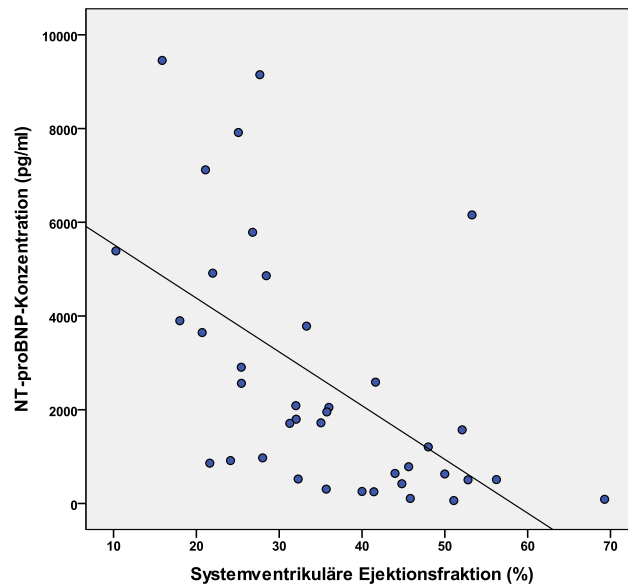
Während die Abnahme der NT-proBNP-Konzentrationen bei den Respondern im Verlauf statistisch signifikant war ( $p=0,01$ ), konnte bei den Non-Respondern keine signifikante Abnahme nachgewiesen werden.



**Abbildung 36: Verlauf der NT-proBNP-Konzentrationen vor und während der kardialen Resynchronisationstherapie bei Respondern und Non-Respondern.**

Patienten mit morphologisch linkem Systemventrikel wiesen vor CRT tendenziell höhere NT-proBNP-Spiegel auf als Patienten mit morphologisch rechtem Systemventrikel ( $5.056 \pm 7.106$  pg/ml versus  $2.223 \pm 2.470$  pg/ml;  $p=0,05$ ). Bei Patienten mit einem morphologisch linken Systemventrikel nahmen 12 Monate unter CRT die NT-proBNP-Spiegel signifikant auf  $2.290 \pm 2.589$  pg/ml ( $p=0,001$ ) ab, während bei Patienten mit einem morphologisch rechten Systemventrikel die NT-proBNP-Spiegel tendenziell auf  $2.966 \pm 2.594$  g/ml ( $p=0,394$ ) anstiegen.

Die NT-proBNP-Konzentrationen zeigten zu allen Zeitpunkten eine signifikante Korrelation mit der systemventrikulären Ejektionsfraktion ( $r=0,65$ ;  $p<0,001$ ).



**Abbildung 37: Korrelation von NT-proBNP und systemventrikulärer Ejektionsfraktion.**



## 7. Speckle tracking und 2D-Strain Imaging

### 7.1 Regionale myokardiale Geschwindigkeit (Velocity)

Im Vergleich zur Kontrollgruppe wies die Patientengruppe signifikant reduzierte myokardiale Geschwindigkeits-Werte vor und nach kardialer Resynchronisationstherapie sowohl in der systemischen und subpulmonalen Ventrikelwand als auch im interventrikulären Septum auf. Die Geschwindigkeits-Werte waren sowohl systolisch (S-Welle) als auch früh- (E-Welle) und spätdiastolisch (A-Welle) signifikant vermindert ( $p < 0,001$ ).

**Tabelle 13: Vergleich der regionalen myokardialen Geschwindigkeiten (cm/s) zwischen Patienten- und Probanden-Gruppe.**

|           | Patienten<br>(n=56) |        |        | Probanden<br>(n=56) |       |      |
|-----------|---------------------|--------|--------|---------------------|-------|------|
|           | S                   | E      | A      | S                   | E     | A    |
| SVW basal | 4,6**               | -5,5** | -3,5** | 8,2                 | -10,8 | -5,4 |
| IVS basal | 3,6**               | -4,6** | -3,2** | 6,6                 | -9,4  | -5,6 |
| PVW basal | 6,3**               | -6,1** | -5,5** | 11,2                | -11,2 | -9,2 |

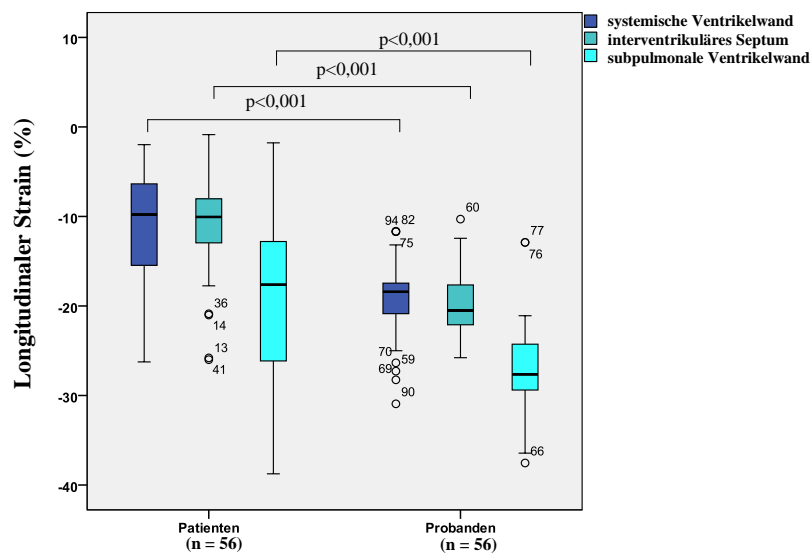
\*\*  $p < 0,001$  (im Vergleich zu den Probanden)

SVW = systemische Ventrikelwand; IVS = interventrikuläres Septum; PVW = subpulmonale Ventrikelwand.

Zwischen Respondern und Non-Respondern gab es hinsichtlich der Geschwindigkeiten weder vor Implantation noch 12 Monate unter biventrikulärer, systemischer links- oder subpulmonaler rechtsventrikulärer Stimulation einen signifikanten Unterschied. Stellte man die Werte vor und nach kardialer Resynchronisationstherapie gegenüber, so konnte man ebenfalls keine signifikanten Unterschiede der Geschwindigkeiten feststellen.

### 7.2 Regionale longitudinale Deformation (Strain)

Verglichen mit den herzgesunden Probanden, ließ sich eine signifikant reduzierte regionale longitudinale Deformation in der Patientengruppe sowohl für die systemische- als auch subpulmonale Ventrikelwand und auch für das interventrikuläre Septum messen (jeweils  $p < 0,001$ ).



**Abbildung 38: Regionale longitudinale Deformation (Strain).** Vergleich zwischen Patientengruppe vor kardialer Resynchronisationstherapie und herzgesunden Probanden.

**Tabelle 14: Regionale longitudinale Deformation (Strain in %).** Vergleich zwischen Respondern und Non-Respondern vor Therapiebeginn, unter biventrikulärer (BIV), alleiniger systemischer links (LV)- und subpulmonaler rechtsventrikulärer (RV) Stimulation 12 Monate nach CRT.

|                           | Responder<br>(n=39)      | Non-Responder<br>(n=17) | p-Wert       |
|---------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------|
| <b>Vor CRT</b>            |                          |                         |              |
| <b>SVW mean</b>           | -11,4 ± 6,9              | -11,2 ± 5,2             | n.s.         |
| <b>IVS mean</b>           | -10,5 ± 6                | -11,5 ± 6               | n.s.         |
| <b>PVW mean</b>           | -18,4 ± 8,4              | -20 ± 8,9               | n.s.         |
| <b>12 Monate nach CRT</b> |                          |                         |              |
| <b>BIV – Stimulation</b>  |                          |                         |              |
| <b>SVW mean</b>           | -12,3 ± 6,7              | -9,8 ± 4,6              | 0,31         |
| <b>IVS mean</b>           | -11,9 ± 6,9              | -10,3 ± 3,3             | 0,57         |
| <b>PVW mean</b>           | -20,7 ± 9,5 <sup>Δ</sup> | -17,5 ± 6,7             | 0,22         |
| <b>LV – Stimulation</b>   |                          |                         |              |
| <b>SVW mean</b>           | -14,5 ± 4,9              | -6,5 ± 0,8              | <b>0,036</b> |
| <b>IVS mean</b>           | -18,3 ± 6,3 <sup>Φ</sup> | -10,3 ± 0,7             | 0,14         |
| <b>PVW mean</b>           | -17,8 ± 7,5              | -14,1 ± 13              | 0,72         |
| <b>RV – Stimulation</b>   |                          |                         |              |
| <b>SVW mean</b>           | -11,8 ± 4,3 <sup>∞</sup> | -6 ± 2                  | 0,073        |
| <b>IVS mean</b>           | -16,8 ± 4,8 <sup>Φ</sup> | -1,6 ± 6,4              | <b>0,036</b> |
| <b>PVW mean</b>           | -21,3 ± 9,8 <sup>Ø</sup> | -26,3 ± 6,3             | 0,58         |

<sup>Φ</sup> p < 0,01 zwischen vor CRT zu alleiniger LV-Stimulation/ RV-Stimulation;

<sup>Ø</sup> p < 0,05 zwischen vor CRT zu alleiniger RV-Stimulation; <sup>Δ</sup> p < 0,01 zwischen BIV- und LV-Stimulation;

<sup>∞</sup> p < 0,05 zwischen LV- und RV-Stimulation;

SVW = systemische Ventrikelwand; IVS = interventrikuläres Septum; PVW = subpulmonale Ventrikelwand.

Zwischen Respondern und Non-Respondern gab es hinsichtlich der longitudinalen Deformation vor Implantation keinen signifikanten Unterschied. Nach 12 Monaten unter CRT waren die longitudinalen Strain-Werte der Non-Responder deutlich schlechter als vor Therapiebeginn, vor allem unter alleiniger systemischer links- und subpulmonaler rechtsventrikulärer Stimulation. Die Responder wiesen sowohl unter biventrikulärer, alleiniger systemischer links- als auch subpulmonaler rechtsventrikulärer Stimulation eine geringe Besserung der Deformationswerte auf.

Bei den Respondern nahm **12 Monate nach CRT** die longitudinale Deformation der systemischen Ventrikelwand von  $-11,4 \pm 6,9\%$  auf  $-12,3 \pm 6,7\%$ , die subpulmonale Ventrikelwand von  $-18,4 \pm 8,4\%$  auf  $-20,7 \pm 9,5\%$  und das Septum von  $-10,5 \pm 6\%$  auf  $-11,9 \pm 6,9\%$  zu (jeweils  $p=n.s.$ , Tabelle 14).

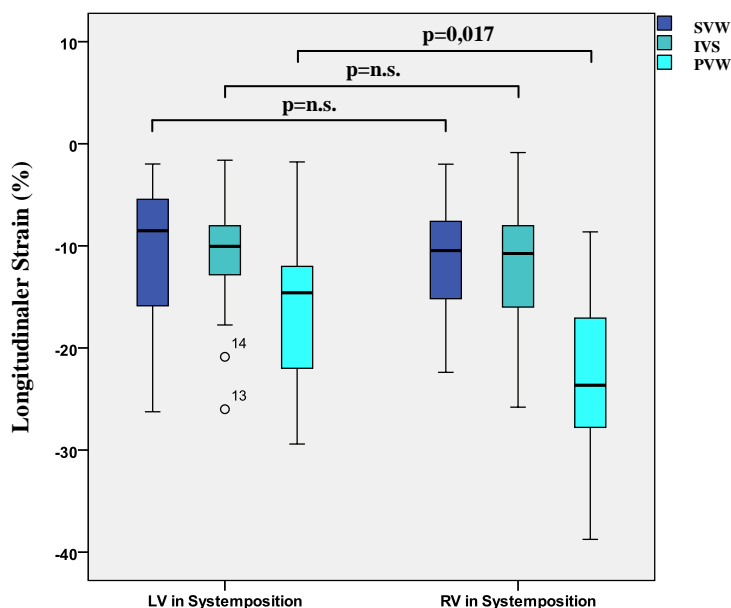
Bei den Respondern war unter alleiniger **systemischer linksventrikulärer Stimulation** die longitudinale Deformation im Vergleich zur biventrikulären Stimulation für die systemische Ventrikelwand ( $-14,5 \pm 4,9\%$  versus  $-12,3 \pm 6,7\%$ ,  $p=n.s.$ ) und das Septum ( $-18,3 \pm 6,3\%$  versus  $-11,9 \pm 6,9\%$ ,  $p=n.s.$ ) tendenziell besser. Die longitudinale Deformation der subpulmonalen Ventrikelwand wurde unter systemischer linksventrikulärer Stimulation im Vergleich zur biventrikulären Stimulation signifikant schlechter ( $-17,8 \pm 7,5\%$  versus  $-20,7 \pm 9,5\%$ ,  $p<0,01$ ). Im Vergleich zu den Werten vor CRT-Beginn verbesserten sich die Strain-Werte unter alleiniger systemischer linksventrikulärer Stimulation sowohl für die systemische Ventrikelwand (vor CRT-Beginn  $-11,4 \pm 6,9\%$  versus  $-14,5 \pm 4,9\%$  12 Monate nach CRT;  $p=n.s.$ ) als auch für das Septum (vor CRT-Beginn  $-10,5 \pm 6\%$  versus  $-18,3 \pm 6,3\%$  12 Monate nach CRT;  $p<0,01$ ) deutlich. Die subpulmonale Ventrikelwand zeigte keine signifikante Veränderung ( $-18,4 \pm 8,4\%$  versus  $-17,8 \pm 7,5\%$ ).

Unter alleiniger **subpulmonaler rechtsventrikulärer Stimulation** wiesen die Responder für die systemische Ventrikelwand einen niedrigeren Strain im Vergleich zur biventrikulären Stimulation ( $-11,8 \pm 4,3\%$  versus  $-12,3 \pm 6,7\%$ ;  $p=n.s.$ ) und einen signifikant schlechteren Strain im Vergleich zur systemischen linksventrikulären Stimulation ( $-11,8 \pm 4,3\%$  versus  $-14,5 \pm 4,9\%$ ,  $p<0,05$ ) auf. Das Septum und die subpulmonale Ventrikelwand wiesen unter subpulmonaler rechtsventrikulärer Stimulation höhere Strain-Werte auf als unter biventrikulärer Stimulation (Septum  $-16,8 \pm 4,8\%$  versus  $-11,9 \pm 6,9\%$ ,  $p=n.s.$ ; subpulmonale Ventrikelwand  $-21,3 \pm 9,8\%$  versus  $-20,7 \pm 9,5\%$ ,  $p < 0,05$ ). Im Vergleich zu vor CRT-Beginn waren die Strain-Werte der systemischen Ventrikelwand nahezu unverändert ( $-11,8 \pm 4,3\%$

versus  $-11,4 \pm 6,9\%$ ), die septalen Strain-Werte ( $-16,8 \pm 4,8\%$  versus  $-10,5 \pm 6\%$ ,  $p < 0,01$ ) und die Strain-Werte der subpulmonalen Ventrikelwand ( $-21,3 \pm 9,8\%$  versus  $-18,4 \pm 8,4\%$ ,  $p = \text{n.s.}$ ) jedoch besser.

Die Non-Responder, deren longitudinale Deformation sich vor CRT nicht signifikant von denjenigen der Responder unterschieden hatte (Tabelle 14), zeigten im Verlauf schlechtere Deformationswerte unter *biventrikulärer Stimulation* als die Responder, was jedoch statistisch nicht signifikant war. Unter alleiniger *systemischer links- beziehungsweise subpulmonaler rechtsventrikulärer Stimulation* wiesen die Non-Responder ebenfalls schlechtere Deformationswerte als die Responder auf. Sowohl die systemische und subpulmonale Ventrikelwand als auch das interventrikuläre Septum wiesen bei der Non-Responder-Gruppe insgesamt schlechtere Strain-Werte auf als vor CRT-Beginn.

Im Gegensatz zu Patienten mit einem linken Systemventrikel zeigten Patienten mit einem rechten Systemventrikel vor Therapiebeginn signifikant bessere Deformationswerte in der subpulmonalen Ventrikelwand beziehungsweise morphologisch linken Ventrikelwand ( $-16,6 \pm 8,1\%$  versus  $-23 \pm 8\%$ ,  $p = 0,017$ ) (Abbildung 39). 12 Monate nach kardialer Resynchronisationstherapie lag kein signifikanter Unterschied mehr vor ( $-20,2 \pm 9,4\%$  versus  $-18,1 \pm 6,7\%$ ,  $p = \text{n.s.}$ ). Keine signifikanten Unterschiede ergaben sich auch für die systemische Ventrikelwand und für das interventrikuläre Septum. Die höheren longitudinalen Deformationswerte der subpulmonalen Ventrikelwand könnte man als einen frühen Kompensationsmechanismus verstehen, der die verminderte Arbeitsleistung des morphologisch rechten Ventrikels in Systemposition auszugleichen versucht. Unter der CRT mit entsprechender Normalisierung der Dyssynchronie und Steigerung der Ejektionsfraktion des Systemventrikels ist dieser Kompensationsmechanismus nicht mehr sichtbar.



**Abbildung 39: Vergleich der regionalen longitudinalen Deformation bei Patienten mit morphologisch linkem beziehungsweise rechtem Ventrikel in Systemposition vor CRT-Therapie.** SVW = systemische Ventrikelwand, IVS = interventrikuläres Septum, PVW = subpulmonale Ventrikelwand.

Bei der gesamten Patientengruppe korrelierte die longitudinale Deformation der subpulmonalen Ventrikelwand mit der Anzahl der operativen Eingriffe ( $p=0,02$ ). Patienten mit  $\geq 2$  Operationen hatten vor Beginn der biventrikulären Stimulation in der subpulmonalen Ventrikelwand einen Strain von  $-18,1 \pm 7,5\%$ , wohingegen Patienten mit  $< 2$  Operationen einen Wert von  $-22,8 \pm 12,1\%$  aufwiesen. Keine Korrelation fand sich für die systemische Ventrikelwand oder für das interventrikuläre Septum. Nach 12 Monaten unter CRT unterschied sich die longitudinale Deformation in der subpulmonalen Ventrikelwand bei beiden Gruppen nicht mehr signifikant voneinander.

Ob ein Patient bereits eine Schrittmachertherapie erhalten hatte oder nicht, hatte keine Auswirkung auf die longitudinale Deformation.

### 7.3 Regionale longitudinale Deformationsrate (Strain Rate)

Die Patientengruppe zeigte vor CRT-Beginn im Vergleich zu der Kontrollgruppe eine signifikant verringerte longitudinale Deformationsrate sowohl für die S-, E- als auch A-Welle in der systemischen und subpulmonalen Ventrikelwand sowie im interventrikulären Septum (Tabelle 15).

**Tabelle 15: Regionale longitudinale Deformationsrate (Strain Rate in 1/s).**

|                 | Patienten<br>(n=56) |                   |                   | Probanden<br>(n=56) |      |      |
|-----------------|---------------------|-------------------|-------------------|---------------------|------|------|
|                 | S                   | E                 | A                 | S                   | E    | A    |
| <b>SVW mean</b> | -0,95 <sup>¥</sup>  | 1,35 <sup>¥</sup> | 0,76 <sup>Φ</sup> | -1,42               | 2,0  | 1,10 |
| <b>IVS mean</b> | -0,85 <sup>¥</sup>  | 0,99 <sup>¥</sup> | 0,67 <sup>¥</sup> | -1,23               | 1,81 | 1,02 |
| <b>PVW mean</b> | -1,59 <sup>∞</sup>  | 1,59 <sup>¥</sup> | 1,07 <sup>Φ</sup> | -1,88               | 2,22 | 1,39 |

<sup>¥</sup> p < 0,001, <sup>Φ</sup> p < 0,002, <sup>∞</sup> p = 0,01. (Patienten versus Probanden).

SVW = systemische Ventrikelwand; IVS = interventrikuläres Septum; PVW = subpulmonale Ventrikelwand.

**Tabelle 16: Regionale longitudinale Deformationsrate (Strain Rate in 1/s).** Vergleich zwischen Respondern und Non-Respondern vor Therapiebeginn, unter biventrikulärer (BIV), alleiniger systemischer links- (LV) und subpulmonaler rechtsventrikulärer (RV) Stimulation 12 Monate nach CRT.

|                           | Responder<br>(n=39)      |                         |                         | Non-Responder<br>(n=17)  |                         |                         |
|---------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|
|                           | S                        | E                       | A                       | S                        | E                       | A                       |
| <b>Vor CRT</b>            |                          |                         |                         |                          |                         |                         |
| <b>SVW mean</b>           | -1,04 ± 0,6              | 1,31 ± 0,9              | 0,84 ± 0,7              | -0,79 ± 0,3              | 1,43 ± 0,7              | 0,62 ± 0,4              |
| <b>IVS mean</b>           | -0,83 ± 0,7              | 0,92 ± 0,5              | 0,7 ± 0,5               | -0,88 ± 0,4              | 1,11 ± 0,7              | 0,61 ± 0,4              |
| <b>PVW mean</b>           | -1,6 ± 0,6               | 1,66 ± 0,9              | 1,08 ± 0,6              | -1,58 ± 0,4              | 1,45 ± 1,2              | 1,04 ± 0,5              |
| <b>12 Monate nach CRT</b> |                          |                         |                         |                          |                         |                         |
| <b>BIV – Stimulation</b>  |                          |                         |                         |                          |                         |                         |
| <b>SVW mean</b>           | -1,09 ± 0,7              | 1,35 ± 0,8              | 0,54 ± 0,4              | -0,75 ± 0,3 <sup>Φ</sup> | 1,10 ± 0,5              | 0,48 ± 0,3              |
| <b>IVS mean</b>           | -0,90 ± 0,4              | 1,26 ± 0,8              | 0,57 ± 0,4              | -0,69 ± 0,3              | 1,08 ± 0,5              | 0,51 ± 0,3              |
| <b>PVW mean</b>           | -1,58 ± 0,7              | 2,16 ± 1,4              | 1,06 ± 0,6              | -1,4 ± 0,7 <sup>∞</sup>  | 1,76 ± 1,2 <sup>∞</sup> | 0,9 ± 0,5 <sup>∞</sup>  |
| <b>LV – Stimulation</b>   |                          |                         |                         |                          |                         |                         |
| <b>SVW mean</b>           | -0,99 ± 0,2              | 1,53 ± 0,6              | 0,76 ± 0,3              | -0,5 ± 0,3 <sup>Φ</sup>  | 0,53 ± 0,1 <sup>Φ</sup> | 0,35 ± 0,1 <sup>Φ</sup> |
| <b>IVS mean</b>           | -1,16 ± 0,3 <sup>¥</sup> | 1,78 ± 0,7 <sup>¥</sup> | 0,69 ± 0,3 <sup>¥</sup> | -0,7 ± 0,3               | 1,09 ± 0,4              | 0,28 ± 0,1              |
| <b>PVW mean</b>           | -1,67 ± 0,9              | 2,29 ± 1,5              | 1,08 ± 0,7              | -1,47 ± 0,3              | 1,14 ± 0,1              | 1,46 ± 1,1              |
| <b>RV – Stimulation</b>   |                          |                         |                         |                          |                         |                         |
| <b>SVW mean</b>           | -1,11 ± 0,3              | 1,51 ± 1,0              | 0,86 ± 0,6              | -0,74 ± 0,3              | 0,93 ± 0,8              | 0,44 ± 0,1              |
| <b>IVS mean</b>           | -0,99 ± 0,5              | 1,35 ± 0,5              | 0,69 ± 0,3              | -0,62 ± 0,3              | 0,75 ± 0,1              | 0,51 ± 0,2              |
| <b>PVW mean</b>           | -1,7 ± 0,6               | 1,69 ± 0,9              | 1,28 ± 0,7              | -1,7 ± 0,3               | 1,23 ± 0,9              | 1,36 ± 1,3              |

<sup>¥</sup> p < 0,05 zwischen BIV- und LV-Stimulation

<sup>Φ</sup> p < 0,05 zwischen Responder und Non-Responder

<sup>∞</sup> p < 0,05 zwischen vor CRT zu 12 Monate nach CRT

SVW = systemische Ventrikelwand; IVS = interventrikuläres Septum; PVW = subpulmonale Ventrikelwand.

Zwischen Respondern und Non-Respondern gab es vor Beginn der kardialen Resynchronisationstherapie keinen signifikanten Unterschied bezüglich der longitudinalen Deformationsrate. Unter den einzelnen Stimulationsmodi nahm die longitudinale Deformationsrate 12 Monate nach CRT bei den Respondern zu und bei den Non-Respondern ab.

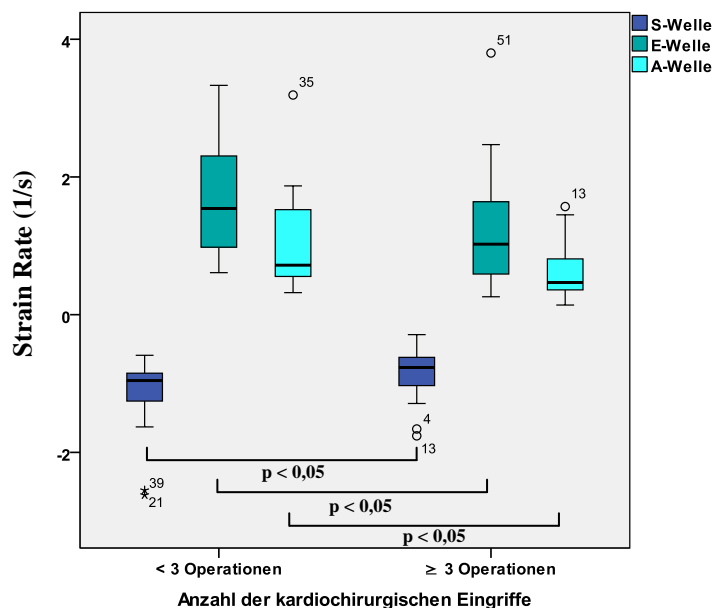
Unter **biventrikulärer Stimulation** konnte bei den Respondern 12 Monate nach CRT eine leichte Besserung der longitudinalen Deformationsrate nachgewiesen werden, was statistisch jedoch nicht signifikant war. Dagegen war unter alleiniger **systemischer linksventrikulärer Stimulation** die longitudinale Deformationsrate bei den Respondern im Vergleich zur biventrikulären Stimulation bis auf die S-Welle sowohl für die E- und A-Welle der systemischen Ventrikelwand ( $p=n.s.$ ), der subpulmonalen Ventrikelwand ( $p=n.s.$ ) als auch für das interventrikuläre Septum ( $p<0,05$ ) höher. Unter alleiniger **subpulmonaler rechtsventrikulärer Stimulation** zeigte sich bei den Respondern sowohl für die S-, E- als auch A-Welle eine leicht bessere longitudinale Deformationsrate als unter biventrikulärer Stimulation (keine Signifikanz).

Bei den Non-Respondern fanden sich unter **biventrikulärer Stimulation** nach 12 Monaten im Vergleich zu vor CRT-Beginn niedrigere Werte für die longitudinale Deformationsrate sowohl in der systemischen ( $p=n.s.$ ) und subpulmonalen Ventrikelwand ( $p<0,05$ ) als auch im interventrikulären Septum ( $p=n.s.$ ). Im Vergleich zu vor Therapie nahm auch unter alleiniger **systemischer linksventrikulärer Stimulation** die longitudinale Deformationsrate bei den Non-Respondern ab. Unter alleiniger systemischer linksventrikulärer Stimulation unterschieden sich die Non-Responder von den Respondern mit einer signifikant niedrigeren longitudinalen Deformationsrate für die S-, E- als auch A-Welle in der systemischen Ventrikelwand ( $p<0,05$ ). Unter alleiniger **subpulmonaler rechtsventrikulärer Stimulation** konnte für die Non-Responder im Vergleich zu den Respondern eine schlechtere longitudinale Deformationsrate sowohl für die systemische und subpulmonale Ventrikelwand als auch für das interventrikuläre Septum nachgewiesen werden ( $p=n.s.$ ) und auch eine Abnahme der longitudinalen Deformationsrate im Vergleich zu Therapiebeginn.

Eine vorangehende Schrittmachertherapie hatte keinen Einfluss auf die longitudinale Deformationsrate der systemischen Ventrikelwand oder des interventrikulären Septums.

Allerdings ließen sich für die E- und A-Welle der subpulmonalen Ventrikelwand signifikant schlechtere longitudinale Deformationswerte bei einer vorangehenden Schrittmachertherapie nachweisen als ohne (E-Welle: 1,4/s versus 2/s,  $p < 0,05$ ; A-Welle: 0,9/s versus 1,3/s, jeweils  $p < 0,05$ ; S-Welle  $p = \text{n.s.}$ ).

Die Anzahl der kardiochirurgischen Eingriffe korrelierte mit der longitudinalen Deformationsrate der systemischen Ventrikelwand vor CRT-Beginn. Patienten mit  $\geq 3$  Operationen in der Anamnese wiesen eine signifikant niedrigere longitudinale Deformationsrate für die systemische Ventrikelwand auf als Patienten mit  $< 3$  Operationen (S-Welle: -0,9/s versus -1,2/s, E-Welle: 1,2/s versus 1,7/s, A-Welle: 0,6/s versus 1,1/s; jeweils  $p < 0,05$ ). Für die longitudinale Deformationsrate der subpulmonalen Ventrikelwand beziehungsweise des interventrikulären Septums fanden sich keine Unterschiede.



**Abbildung 40: Vergleich der regionalen longitudinalen Deformationsrate der systemischen Ventrikelwand und die Anzahl der operativen kardialen Eingriffe vor CRT.**

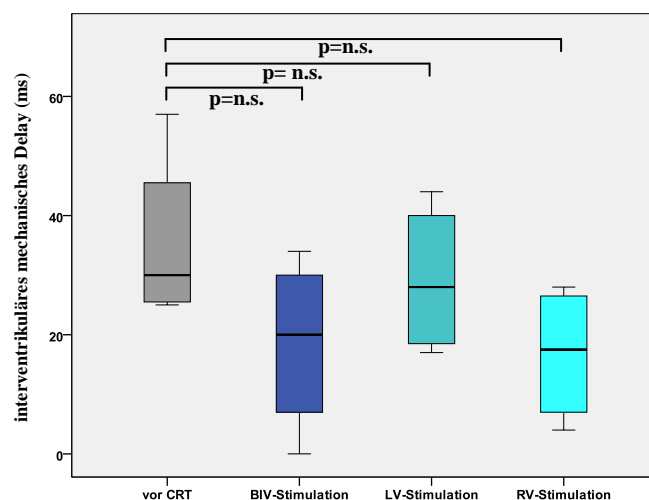


## 8. Dyssynchronie-Diagnostik

### 8.1 Präejektionsintervalle

Aus der Differenz des aortalen und pulmonalen Präejektionsintervalls wurde das interventrikuläre mechanische Delay (IVMD) berechnet. Für die Patientengruppe konnten vor kardialer Resynchronisationstherapie im Vergleich zur Probandengruppe signifikant verlängerte Intervalle ausgemessen werden ( $67,6 \pm 57,9$  ms versus  $7,0 \pm 6,3$  ms;  $p < 0,001$ ) und somit eine interventrikuläre Dyssynchronie bei 20/56 (35,7%) Patienten nachgewiesen werden.

12 Monate nach *biventrikulärer Stimulation* nahm das interventrikuläre mechanische Delay auf  $42,8 \pm 39,1$  ms ( $p = \text{n.s.}$ ), unter alleiniger *systemischer linksventrikulärer Stimulation* (auf  $23,1 \pm 12,2$  ms ( $p = \text{n.s.}$ )) und unter alleiniger *subpulmonaler rechtsventrikulärer Stimulation* auf  $27 \pm 18,9$  ms ( $p = \text{n.s.}$ ) deutlich ab. Zwischen den einzelnen Stimulationsmodi gab es keinen signifikanten Unterschied.



**Abbildung 41: Interventrikuläres mechanisches Delay der Patientengruppe vor und 12 Monate nach biventrikulärer (BIV), alleiniger systemischer links- (LV) und subpulmonaler rechtsventrikulärer (RV) Stimulation.**

## 8.2 Septal-to-posterior-wall-motion-delay (SPWMD)

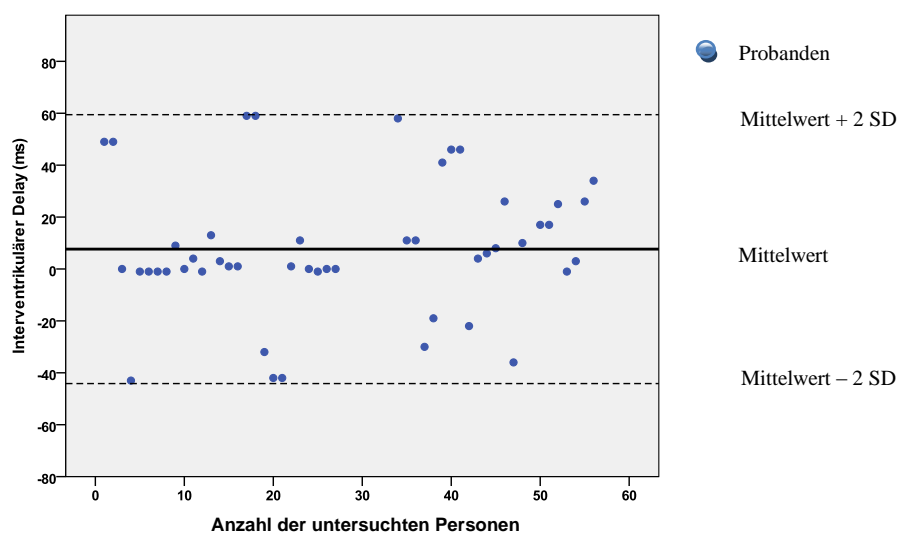
Das SPWMD als ein Maß für die intraventrikuläre Dyssynchronie des Systemventrikels lag in der gesunden Probandengruppe innerhalb des Normbereichs ( $38 \pm 23$  ms). Für die Patientengruppe ließ sich vor kardialer Resynchronisationstherapie im Vergleich zur Probandengruppe ein signifikant verlängertes Delay nachweisen ( $205 \pm 113$  ms;  $p < 0,001$ ). Somit konnten bei 29/56 (51,8%) Patienten eine intraventrikuläre Dyssynchronie des Systemventrikels vor Beginn der CRT nachgewiesen werden.

Unter *biventrikulärer Stimulation* nahm das SPWMD 12 Monate nach CRT auf  $88 \pm 101$  ms ( $p < 0,001$ ), unter alleiniger *systemischer linksventrikulärer Stimulation* auf  $120 \pm 117$  ms ( $p = \text{n.s.}$ ) und unter alleiniger *subpulmonaler rechtsventrikulärer Stimulation* auf  $144 \pm 154$  ms ( $p = \text{n.s.}$ ) ab. Die biventrikuläre Stimulation war der systemischen linksventrikulären Stimulation signifikant überlegen ( $p < 0,05$ ). Definitionsgemäß lagen somit 12 Monate nach CRT nur noch bei 12/56 (21,4%) Patienten eine intraventrikuläre Dyssynchronie des Systemventrikels vor.

## 8.3 Intra- und interventrikuläre Delays

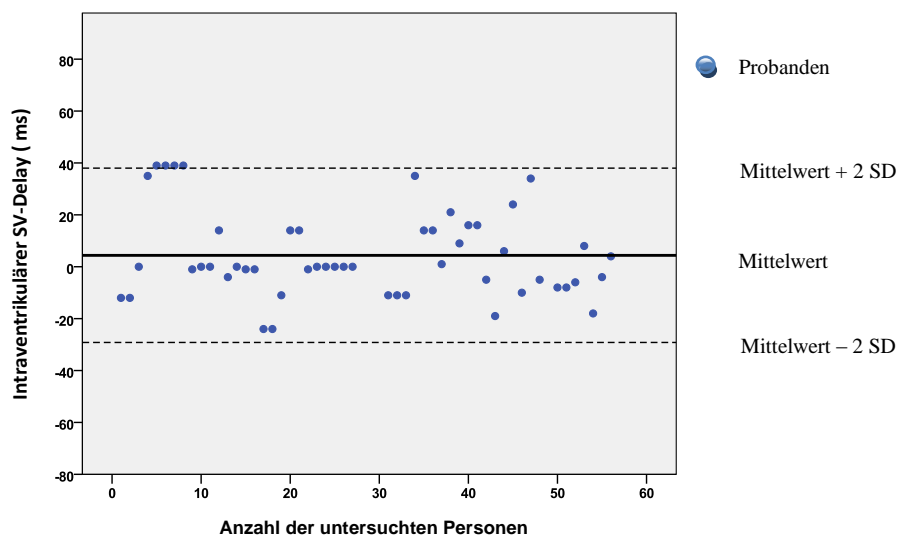
### 8.3.1 Einteilung

Aufgrund der ermittelten inter- und intraventrikulären Verzögerungsintervalle (Delays) der Kontrollgruppe wurde ein Normbereich (Mittelwert  $\pm$  2 Standardabweichungen) festgelegt. Unter Berücksichtigung dieses Normbereiches wurde die inter- und intraventrikuläre Dyssynchronie als Überschreitung der 2-fachen Standardabweichung des Mittelwertes der Kontrollgruppe definiert. Somit ergab sich für den interventrikulären Delay ein Normbereich von -44 ms bis 59 ms (Abbildung 42), für den intraventrikulären Delay des Systemventrikels ein Normbereich von -29 ms bis 38 ms (Abbildung 43) und für den intraventrikulären Delay des Subpulmonalventrikels ein Normbereich von -32 ms bis 55 ms (Abbildung 44). Werte außerhalb dieser Intervalle wurden als dyssynchron bewertet.



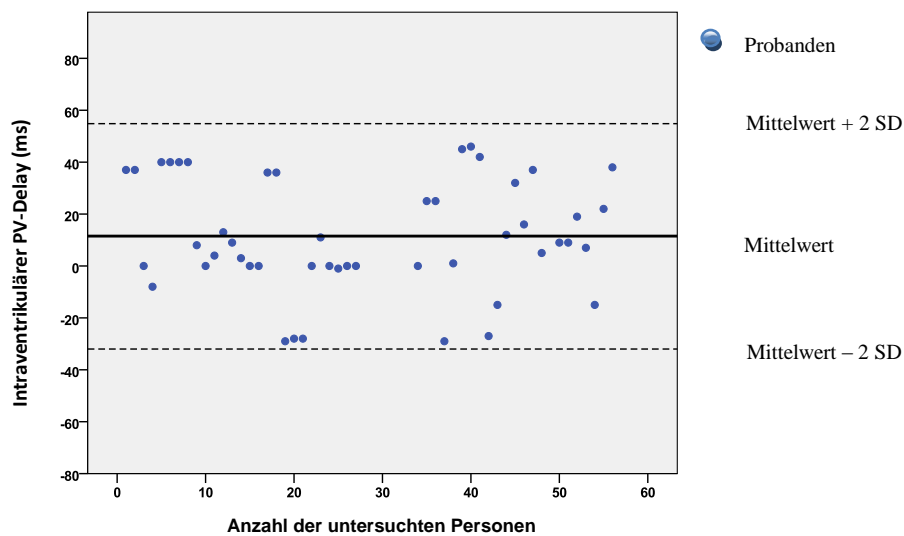
**Abbildung 42: Interventrikulärer Delay.**

Ermittlung des Normbereichs für den interventrikulären Delay anhand eines Intervalls dessen Grenzen durch die 2-fache Standardabweichung (2 SD) des Mittelwertes festgelegt wurden.



**Abbildung 43: Intraventrikulärer Delay des Systemventrikels (SV-Delay).**

Ermittlung des Normbereichs für den intraventrikulären Delay des Systemventrikels anhand eines Intervalls dessen Grenzen durch die 2-fache Standardabweichung (2 SD) des Mittelwertes festgelegt wurden.



**Abbildung 44: Intraventrikulärer Delay des Subpulmonalventrikels (PV-Delay).**

Ermittlung des Normbereichs für den intraventrikulären Delay des Subpulmonalventrikels anhand eines Intervalls dessen Grenzen durch die 2-fache Standardabweichung (2 SD) des Mittelwertes festgelegt wurden.

### 8.3.2 Interventrikuläre Dyssynchronie

Bei 42/56 (75%) Patienten konnte der interventrikuläre Delay vor Beginn der kardialen Resynchronisationstherapie ausgewertet werden. 18/42 (42,9%) Patienten wiesen eine interventrikuläre Dyssynchronie mit einem mittleren Delay von  $111 \pm 47$  ms (Spannbreite 60 ms bis 201 ms) auf. Bei den übrigen 24/42 (57,1%) Patienten konnte keine Dyssynchronie festgestellt werden (mittlerer Delay  $5 \pm 32$  ms, Spannbreite -40 ms bis 59 ms).

Patienten mit interventrikulärer Dyssynchronie wiesen im Vergleich zu Patienten ohne Dyssynchronie eine signifikant schlechtere systemventrikuläre Ejektionsfraktion ( $22,8 \pm 7,2\%$  versus  $30 \pm 8,3\%$ ;  $p=0,01$ ), einen signifikant verbreiterten QRS-Komplex ( $176 \pm 25$  ms versus  $154 \pm 53$  ms;  $p=0,004$ ) und häufiger einen morphologisch rechten Ventrikel in Systemposition (10/18 (55,6%) Patienten versus 5/24 (20,8%) Patienten,  $p=0,02$ ) auf. Die NT-proBNP-Konzentrationen lagen erstaunlicherweise bei den Patienten ohne interventrikuläre Dyssynchronie signifikant höher als bei Patienten mit Dyssynchronie ( $5.949 \pm 7.492$  pg/ml versus  $3.340 \pm 5.305$  pg/ml;  $p=0,008$ ). Eine Möglichkeit zur Erklärung stellen Ausreisser bei einigen synchronen Patienten dar (z.B. Patient Nr. 16 mit 16.380 pg/ml, Patient Nr. 17 mit 34.868 pg/ml).

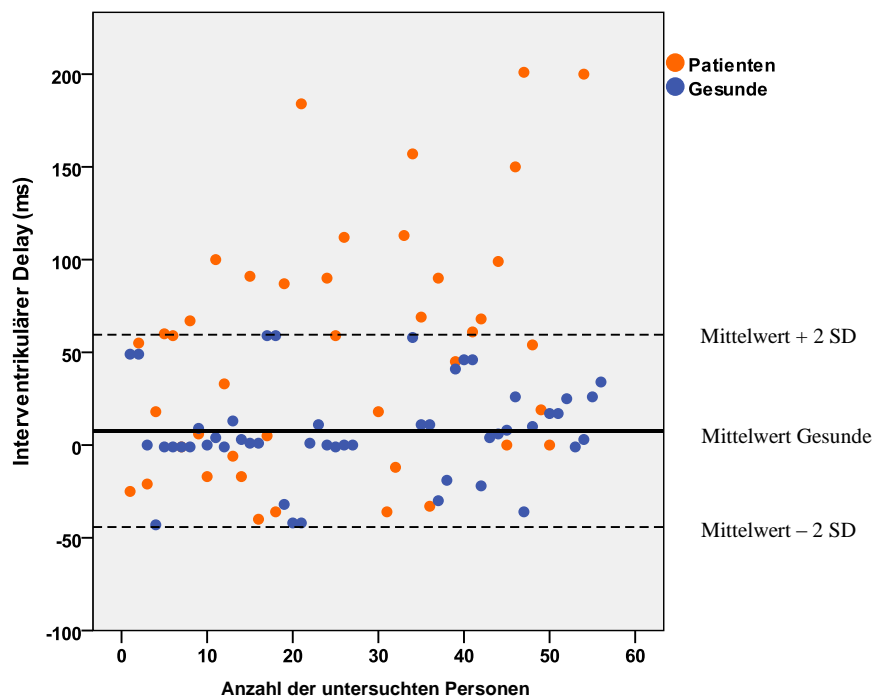
**Tabelle 17: Vergleich zwischen Patienten mit und ohne interventrikuläre Dyssynchronie.**

|   | <b>Interventrikuläre Dyssynchronie (&lt; -44 ms und &gt; 59 ms)</b> |                        |               |
|---|---|------------------------|---------------|
|   | <b>Ja<br/>(n=18)</b>  | <b>Nein<br/>(n=24)</b> | <b>p-Wert</b> |
| <b>Geschlecht (m/w)</b>                   | 11/7  | 17/ 29                 | n.s.          |
| <b>Alter (Jahre)</b>                      | 28 ± 16   | 26 ± 21                | n.s.          |
| <b>OP-Anzahl</b>                          | 2 ± 1,6   | 2 ± 1,8                | n.s.          |
| <b>RV in Systemposition</b>               | 10  | 5                      | 0,02          |
| <b>Vorherige SM-Therapie</b>              | 12  | 13                     | n.s.          |
| <b>Dauer der SM-Therapie<br/>(Monate)</b> | 105 ± 95  | 116 ± 105              | n.s.          |
| <b>QRS-Breite (ms)</b>                    | 176 ± 25  | 154 ± 53               | 0,004         |
| <b>NT-proBNP (pg/ml)</b>                  | 3.340 ± 5.305   | 5.949 ± 7.492          | 0,008         |
| <b>Echokardiographie</b>                  |   |                        |               |
| <b>SV-EF (%)</b>                          | 22,8 ± 7,2  | 30 ± 8,3               | 0,01          |
| <b>PV-EF (%)</b>                          | 45,6 ± 11,7   | 43 ± 18,9              | n.s.          |

RV = morphologisch rechter Ventrikel; SM = Schrittmacher; SV = Systemventrikel;  
 PV = Subpulmonalventrikel; EF = Ejektionsfraktion.

Von den Patienten, bei denen der interventrikuläre Delay vor Beginn der kardialen Resynchronisationstherapie ausgemessen werden konnte, gehörten 27/42 (64,3%) Patienten zu der Gruppe der Responder und 15/42 (35,7%) Patienten zu den Non-Respondern. Bei den Respondern betrug der mittlere Delay  $45 \pm 68$  ms (Spannbreite -40 ms bis 200 ms) versus  $61 \pm 63$  ms (Spannbreite -12 ms bis 201 ms) bei den Non-Respondern ( $p=n.s.$ ).

Vor Beginn der CRT konnte eine Dyssynchronie bei 12/27 (44,4%) Respondern mit einem mittleren Delay von  $106 \pm 48$  ms (Spannbreite 60 bis 200 ms) und bei 6/15 (40%) Non-Respondern mit einem mittleren Delay von  $121 \pm 49$  ms (Spannbreite 61 bis 201 ms) nachgewiesen werden.



**Abbildung 45: Interventrikuläre Delay der Patienten- (orange) und gesunden Probandengruppe (blau) vor Beginn der kardialen Resynchronisationstherapie.**

Bei insgesamt 36/56 (64,3%) Patienten konnte 12 Monate nach *biventrikulärer Stimulation* eine signifikante Abnahme des interventrikulären Delays von  $51 \pm 66$  ms (Spannbreite -40 ms bis 201 ms) auf  $21 \pm 51$  ms (Spannbreite -50 ms bis 179 ms) festgestellt werden ( $p=0,03$ ).

Nach 12 Monaten *biventrikulärer Stimulation* waren 29/36 (80,6%) Patienten resynchronisiert mit einem mittleren Delay von  $5 \pm 25$  ms (Spannbreite -34 ms bis 59 ms) und 7/37 (19,4%) Patienten weiterhin „dyssynchron“ mit einem mittleren Delay von  $88 \pm 76$  ms (Spannbreite -50 ms bis 179 ms). Unter diesen „dyssynchronen“ Patienten waren 4 Responder und 3 Non-Responder.

Von den 36 Patienten bei denen 12 Monate nach biventrikulärer Stimulation das interventrikuläre Delay bestimmt werden konnte, lagen bei den darunter befindenden 22 Respondern 18 (81,8%) Patienten innerhalb der ermittelten 2-fachen Standardabweichung mit einem mittleren Delay von  $5 \pm 27$  ms (Spannbreite -34 ms bis 59 ms) versus vor CRT mit einem mittleren Delay von  $106 \pm 48$  ms (Spannbreite 60 ms bis 200 ms) und wiesen somit keine Dyssynchronie mehr auf ( $p=0,008$ ). 4/22 (18,2%) Responder lagen außerhalb des Normbereichs mit einem mittleren Delay von  $40 \pm 60$  ms (Spannbreite -50 ms bis 79 ms) und blieben somit weiterhin „dyssynchron“.

Nach 12 Monaten *biventrikulärer Stimulation* nahm die Anzahl der dyssynchronen Non-Responder von 6/15 (40%) Patienten mit einem mittleren Delay von  $121 \pm 49$  ms (Spannbreite 61 ms bis 201 ms) auf 3/14 (21,4%) Patienten mit einem mittleren Delay von  $152 \pm 29$  ms (Spannbreite 120 ms bis 179 ms) signifikant ab ( $p=0,04$ ). Nach 12 Monaten nahm folglich die Anzahl der Non-Responder ohne Dyssynchronie von 9/15 (60%) Patienten auf 11/14 (78,6%) Patienten ( $5 \pm 22$  ms, Spannbreite -31 ms bis 40 ms) deutlich zu ( $p=0,02$ ).

**Tabelle 18: Interventrikuläre Dyssynchronie**

|                             | <b>Dyssynchronie</b><br>18/42 (42,9%) |                      | <b>Synchronie</b><br>24/42 (57,1%) |                      |
|-----------------------------|---------------------------------------|----------------------|------------------------------------|----------------------|
|                             | <b>Responder</b>                      | <b>Non-Responder</b> | <b>Responder</b>                   | <b>Non-Responder</b> |
| <b>vor CRT</b>              |                                       |                      |                                    |                      |
| <b>Anzahl</b>               | 12/27 (44,4%)                         | 6/15 (40%)           | 15/27 (55,6%)                      | 9/15 (60%)           |
| <b>Mittlerer Delay (ms)</b> | $106 \pm 48$                          | $121 \pm 49$         | $-3,7 \pm 31$                      | $20 \pm 29$          |
| <b>Intervall (ms)</b>       | 60 bis 200                            | 61 bis 201           | -40 bis 55                         | -12 bis 59           |
|                             |                                       |                      |                                    |                      |
|                             | <b>Dyssynchronie</b><br>7/36 (19,4%)  |                      | <b>Synchronie</b><br>29/36 (80,6%) |                      |
|                             | <b>Responder</b>                      | <b>Non-Responder</b> | <b>Responder</b>                   | <b>Non-Responder</b> |
| <b>nach 12 Monaten CRT</b>  |                                       |                      |                                    |                      |
| <b>Anzahl</b>               | 4/22 (18,2%)                          | 3/14 (21,4%)         | 18/22 (81,8%)                      | 11/14 (78,6%)        |
| <b>Mittlerer Delay (ms)</b> | $40 \pm 60$                           | $152 \pm 29$         | $5 \pm 27$                         | $5 \pm 22$           |
| <b>Intervall (ms)</b>       | -50 bis 79                            | 120 bis 179          | -34 bis 54                         | -31 bis 40           |

Der longitudinale Strain war bei den Patienten mit Dyssynchronie im Vergleich zu Patienten ohne Dyssynchronie für die systemische ( $p=n.s.$ ) und subpulmonale Ventrikelwand ( $p=0,05$ ) als auch für das interventrikuläre Septum vermindert ( $p=n.s.$ ). Auch konnte bei den dyssynchronen Patienten eine schlechtere frühdiastolische longitudinale Geschwindigkeit in der systemischen Ventrikelwand ( $p=n.s.$ ), in der subpulmonalen Ventrikelwand ( $p=0,05$ ) und im interventrikulären Septum ( $p=0,01$ ) sowie eine eingeschränkte longitudinale Deformationsrate nachgewiesen werden (Tabelle 19).

**Tabelle 19: Vergleich zwischen Patienten mit und ohne interventrikuläre Dyssynchronie.**

| <b>Interventrikuläre Dyssynchronie (&lt; -44 ms und &gt; 59 ms)</b> |                      |                        |               |
|---|----------------------|------------------------|---------------|
|   | <b>Ja<br/>(n=18)</b> | <b>Nein<br/>(n=24)</b> | <b>p-Wert</b> |
| <b>Longitudinaler Strain</b>  |                      |                        |               |
| <b>SV (%)</b>   | -10,5 ± 6,4          | -11,7 ± 6,6            | n.s.          |
| <b>IVS (%)</b>  | -8,7 ± 6,2           | -12,7 ± 6              | n.s.          |
| <b>PV (%)</b>   | -18 ± 9,3            | -19,7 ± 8              | 0,05          |
| <b>Velocity</b>   |                      |                        |               |
| <b>SVW – E Welle (cm/s)</b>   | -4,3 ± 1,8           | -6 ± 3,5               | n.s.          |
| <b>IVS – E Welle (cm/s)</b>   | -3,6 ± 2,1           | -5,3 ± 2,6             | 0,01          |
| <b>PVW – E Welle (cm/s)</b>   | -5,2 ± 3,1           | -6,7 ± 2,3             | 0,05          |
| <b>Longitudinale Strain Rate</b>                                    |                      |                        |               |
| <b>SVW – S Welle (1/s)</b>  | -0,89 ± 0,5          | -1 ± 0,5               | n.s.          |
| <b>SVW – E Welle (1/s)</b>  | 1,0 ± 0,6            | 1,4 ± 0,9              | n.s.          |
| <b>IVS – S Welle (1/s)</b>  | -0,9 ± 0,5           | -0,9 ± 0,4             | n.s.          |
| <b>IVS – E Welle (1/s)</b>  | 0,7 ± 0,5            | 1,1 ± 0,5              | 0,05          |
| <b>PVW – S Welle (1/s)</b>  | -1,4 ± 0,4           | -1,7 ± 0,6             | n.s.          |
| <b>PVW – E Welle (1/s)</b>  | 1,1 ± 0,9            | 2 ± 0,9                | 0,009         |

SV = Systemventrikel; IVS = interventrikuläres Septum; PV = Subpulmonalventrikel;  
SVW = systemische Ventrikelwand; PVW = subpulmonale Ventrikelwand.



### 8.3.3 Intraventrikuläre Dyssynchronie des Systemventrikels

Bei 45/56 (80,4%) Patienten konnte eine intraventrikuläre Dyssynchronie beziehungsweise Synchronie des Systemventrikels vor Beginn der kardialen Resynchronisationstherapie ausgewertet werden. 22/45 (48,9%) Patienten wiesen eine intraventrikuläre Dyssynchronie des Systemventrikels mit einem mittleren Delay von  $7 \pm 119$  ms (Spannbreite -254 ms bis 150 ms) auf. Bei den übrigen 23/45 (51,1%) Patienten konnte keine Dyssynchronie im Systemventrikel festgestellt werden (mittlerer Delay  $8 \pm 15$  ms, Spannbreite -24 ms bis 29 ms).

Patienten mit intraventrikulärer Dyssynchronie des Systemventrikels wiesen im Vergleich zu Patienten ohne Dyssynchronie eine signifikant schlechtere systemventrikuläre Ejektionsfraktion ( $24,1 \pm 8,9\%$  versus  $30,2 \pm 7,8\%$ ;  $p=0,005$ ) und einen signifikant verbreiterten QRS-Komplex ( $175 \pm 51$  ms versus  $152 \pm 30$  ms;  $p=0,034$ ) auf. Die NT-proBNP-Konzentrationen lagen wie auch schon bei der interventrikulären Dyssynchronie bei den Patienten ohne intraventrikuläre Dyssynchronie höher als bei dyssynchronen Patienten ( $5.020 \pm 7.986$  pg/ml versus  $4.392 \pm 4.937$  pg/ml;  $p=n.s.$ ). Auch hier weisen einige synchrone Patienten Ausreisser für die NT-proBNP-Konzentrationen auf (z.B. Patient Nr. 16 mit 16.380 pg/ml, Patient Nr. 17 mit 34.868 pg/ml), was eine mögliche Erklärung dafür sein könnte.

**Tabelle 20: Vergleich zwischen Patienten mit und ohne intraventrikuläre Dyssynchronie des Systemventrikels.**

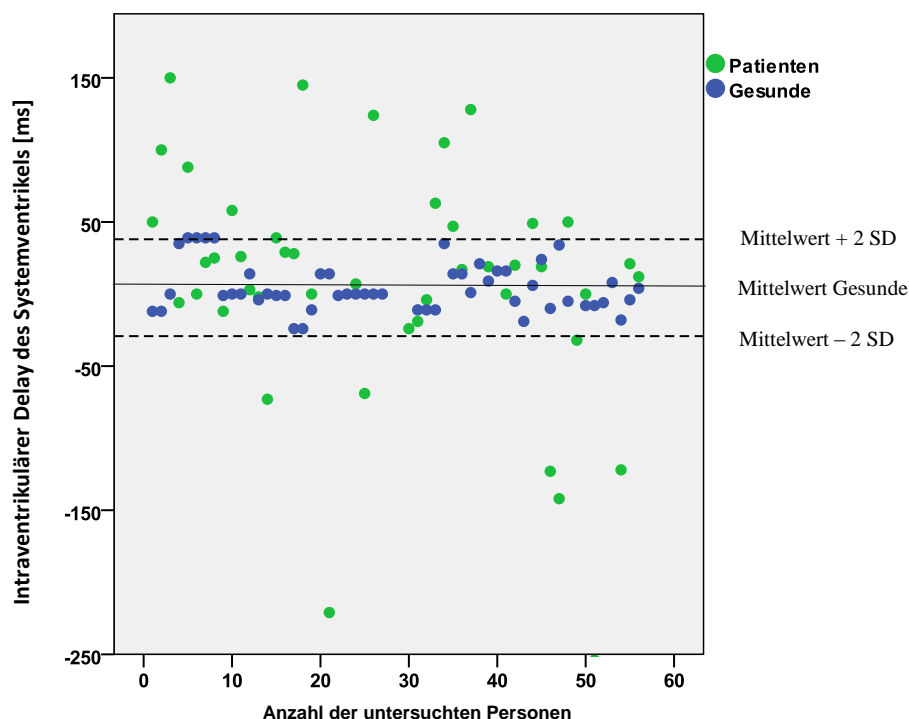
| <b>Intraventrikuläre Dyssynchronie des Systemventrikels (&lt; -29 ms und &gt; 38 ms)</b> |                      |                        |               |
|--|----------------------|------------------------|---------------|
|  | <b>Ja<br/>(n=22)</b> | <b>Nein<br/>(n=23)</b> | <b>p-Wert</b> |
| <b>Geschlecht (m/w)</b>  | 13/9                 | 17/6                   | n.s.          |
| <b>Alter (Jahre)</b>   | $27 \pm 19$          | $25 \pm 18$            | n.s.          |
| <b>OP-Anzahl</b>   | $2,2 \pm 1,8$        | $2 \pm 1,6$            | n.s.          |
| <b>RV in Systemposition</b>  | 7                    | 6                      | n.s.          |
| <b>Vorherige SM-Therapie</b>   | 14                   | 14                     | n.s.          |
| <b>Dauer der SM-Therapie (Monate)</b>  | $104 \pm 98$         | $119 \pm 95$           | n.s.          |
| <b>QRS-Breite (ms)</b>   | $175 \pm 51$         | $152 \pm 30$           | 0,034         |
| <b>NT-proBNP (pg/ml)</b>   | $4.392 \pm 4.937$    | $5.020 \pm 7.986$      | n.s.          |
| <b>SV-EF (%)</b>   | $24,1 \pm 8,9$       | $30,2 \pm 7,8$         | 0,005         |
| <b>PV-EF (%)</b>   | $41,4 \pm 15,9$      | $46,3 \pm 15,1$        | n.s.          |

RV = morphologisch rechter Ventrikel; SV = Systemventrikel; PV = Subpulmonalventrikel;  
EF = Ejektionsfraktion.

Von den Patienten, bei denen der intraventrikuläre Delay des Systemventrikels vor Beginn der kardialen Resynchronisationstherapie ausgewertet werden konnte, gehörten 29/45 (64,4%) Patienten zu der Gruppe der Responder und 16/45 (35,6%) Patienten zu den Non-Respondern. Bei den Respondern betrug der mittlere Delay  $12 \pm 91$  ms (Spannbreite -254 ms bis 150 ms) versus  $0 \pm 67$  ms (Spannbreite -142 ms bis 124 ms) bei den Non-Respondern ( $p=n.s.$ ).

Vor Beginn der kardialen Resynchronisationstherapie waren 15/29 (51,7%) Responder mit einem mittleren Delay von  $6 \pm 17$  ms (Spannbreite -24 ms bis 29 ms) und 8/16 (50%) Non-Responder mit einem mittleren Delay von  $11 \pm 13$  ms (Spannbreite -4 ms bis 28 ms) synchron.

Eine intraventrikuläre Dyssynchronie des Systemventrikels konnte bei 14/29 (48,3%) Respondern mit einem mittleren Delay von  $18 \pm 133$  ms (Spannbreite -254 ms bis 150 ms) und bei 8/16 (50%) Non-Respondern mit einem mittleren Delay von  $-11 \pm 95$  ms (Spannbreite -142 ms bis 124 ms) nachgewiesen werden.



**Abbildung 46: Intraventrikulärer Delay des Systemventrikels der Patienten- (grün) und gesunden Probandengruppe (blau) vor Beginn der kardialen Resynchronisationstherapie.**

Bei insgesamt 37/56 (66,1%) Patienten konnte 12 Monate nach *biventrikulärer Stimulation* der intraventrikuläre Delay des Systemventrikels gemessen werden. 12 Monate nach *biventrikulärer Stimulation* waren 18/37 (48,6%) Patienten resynchronisiert mit einem mittleren Delay von  $-2 \pm 16$  ms (Spannbreite -29 ms bis 37 ms) und 19/37 (51,4%) Patienten weiterhin „dyssynchron“ mit einem mittleren Delay von  $-41 \pm 77$  ms (Spannbreite -157 ms bis 107 ms). Von diesen „dyssynchronen“ Patienten waren 10 Responder und 9 Non-Responder.

Von den darunter sich befindenden 23 Respondern lagen 13 (56,5%) Patienten innerhalb der ermittelten 2-fachen Standardabweichung mit einem mittleren Delay von  $-5 \pm 15$  ms (Spannbreite -29 ms bis 24 ms) versus vor CRT mit einem mittleren Delay von  $12 \pm 91$  ms (Spannbreite -254 ms bis 150 ms) und wiesen somit keine Dyssynchronie auf. 10/23 (52,2%) Respondern lagen außerhalb des Normbereichs mit einem mittleren Delay von  $12 \pm 63$  ms (Spannbreite -122 ms bis 105 ms) und blieben somit weiterhin dyssynchron.

Nach 12 Monaten *biventrikulärer Stimulation* nahm die Anzahl der dyssynchronen Non-Responder von 8/16 (50%) Patienten mit einem mittleren Delay von  $-11 \pm 95$  ms (Spannbreite -142 ms bis 124 ms) auf 9/14 (64,3%) Patienten mit einem mittleren Delay von  $-51 \pm 88$  ms (Spannbreite -157 ms bis 107 ms) etwas zu ( $p=n.s.$ ). Ebenso nahm die Anzahl der Non-Responder ohne Dyssynchronie von 8/16 (50%) Patienten mit einem mittleren intraventrikulären Delay des Systemventrikels von  $11 \pm 13$  ms (Spannbreite -4 ms bis 28 ms) auf 5/14 (35,7%) Patienten mit einem mittleren Delay von  $3 \pm 21$  ms (Spannbreite -19 ms bis 37 ms) ab ( $p=n.s.$ ).

**Tabelle 21: Intraventrikuläre Dyssynchronie des Systemventrikels.**

|                           |                      | <b>Dyssynchronie</b><br>22/45 (48,9%) |                      | <b>Synchronie</b><br>23/45 (51,1%) |                      |
|---------------------------|----------------------|---------------------------------------|----------------------|------------------------------------|----------------------|
| vor CRT                   |                      | <b>Responder</b>                      | <b>Non-Responder</b> | <b>Responder</b>                   | <b>Non-Responder</b> |
|                           | Anzahl               | 14/29 (48,3%)                         | 8/16 (50%)           | 15/29 (51,7%)                      | 8/16 (50%)           |
|                           | Mittlerer Delay (ms) | $18 \pm 133$                          | $-11 \pm 95$         | $6 \pm 17$                         | $11 \pm 13$          |
|                           | Intervall (ms)       | -254 bis 150                          | -142 bis 124         | -24 bis 29                         | -4 bis 28            |
|                           |                      | <b>Dyssynchronie</b><br>19/37 (51,4%) |                      | <b>Synchronie</b><br>18/37 (48,6%) |                      |
| nach 12<br>Monaten<br>CRT |                      | <b>Responder</b>                      | <b>Non-Responder</b> | <b>Responder</b>                   | <b>Non-Responder</b> |
|                           | Anzahl               | 10/23 (43,5%)                         | 9/14 (64,3%)         | 13/23 (56,5%)                      | 5/14 (35,6%)         |
|                           | Mittlerer Delay (ms) | $12 \pm 63$                           | $-51 \pm 88$         | $-5 \pm 15$                        | $3 \pm 21$           |
|                           | Intervall (ms)       | -122 bis 105                          | -157 bis 107         | -29 bis 24                         | -19 bis 37           |

Zudem konnten für dyssynchrone Patienten verminderte Werte für den longitudinalen Strain in der systemischen ( $p = 0,04$ ) und subpulmonalen Ventrikelwand als auch septal, sowie eine geringere Geschwindigkeit in der Systole in der systemischen ( $p = 0,036$ ) und subpulmonalen Ventrikelwand als auch septal und eine verringerte longitudinale Strain Rate sowohl systolisch und frühdiastolisch in der systemischen und subpulmonalen Ventrikelwand und im Septum nachgewiesen werden (Tabelle 22).

**Tabelle 22: Vergleich zwischen Patienten mit und ohne intraventrikulärer Dyssynchronie des Systemventrikels.**

| <b>Intraventrikuläre Dyssynchronie des Systemventrikels (&lt; -29 ms und &gt; 38 ms)</b> |                    |                      |               |
|--|--------------------|----------------------|---------------|
|  | <b>Ja (n = 22)</b> | <b>Nein (n = 23)</b> | <b>p-Wert</b> |
| <b>Strain</b>  |                    |                      |               |
| <b>SVW (%)</b>   | -9,7 ± 6,4         | -12,9 ± 6            | 0,04          |
| <b>IVS (%)</b>   | -9,2 ± 5,6         | -12,5 ± 6            | n.s.          |
| <b>PVW (%)</b>   | -17,6 ± 9,4        | -20,3 ± 7,4          | n.s.          |
| <b>Velocity</b>  |                    |                      |               |
| <b>SVW – S Welle (cm/s)</b>  | 3,8 ± 1,7          | 5,4 ± 2,7            | 0,036         |
| <b>IVS – S Welle (cm/s)</b>  | 3,2 ± 1,6          | 4 ± 2,1              | n.s.          |
| <b>PVW – S Welle (cm/s)</b>  | 6,1 ± 3,1          | 6,6 ± 2,5            | n.s.          |
| <b>Strain Rate</b>   |                    |                      |               |
| <b>SVW – S Welle (1/s)</b>   | -0,9 ± 0,5         | -1 ± 0,5             | n.s.          |
| <b>SVW – E Welle (1/s)</b>   | 1,2 ± 0,8          | 1,5 ± 0,9            | 0,009         |
| <b>IVS – S Welle (1/s)</b>   | -0,8 ± 0,4         | -0,9 ± 0,4           | n.s.          |
| <b>IVS – E Welle (1/s)</b>   | 0,9 ± 0,5          | 1,1 ± 0,6            | n.s.          |
| <b>PVW – S Welle (1/s)</b>   | -1,6 ± 0,6         | -1,6 ± 0,5           | n.s.          |
| <b>PVW – E Welle (1/s)</b>   | 1,3 ± 1,2          | 1,9 ± 0,6            | 0,01          |

SVW = systemische Ventrikelwand; IVS = interventrikuläres Septum; PVW = subpulmonale Ventrikelwand.

### 8.3.4 Intraventrikuläre Dyssynchronie des Subpulmonalventrikels

Bei 41/56 (73,2%) Patienten konnte ein intraventrikuläres Delay des Subpulmonalventrikels vor Beginn der kardialen Resynchronisationstherapie bestimmt werden. 12/41 (29,3%) Patienten wiesen eine intraventrikuläre Dyssynchronie des Subpulmonalventrikels mit einem mittleren Delay von  $23 \pm 132$  ms (Spannbreite -266 ms bis 164 ms) auf. Bei den übrigen 29/41 (70,7%) Patienten konnte keine Dyssynchronie im subpulmonalen Ventrikel festgestellt werden (mittlerer Delay  $8 \pm 20$  ms, Spannbreite -25 ms bis 55 ms).

Patienten mit intraventrikulärer Dyssynchronie des Subpulmonalventrikels wiesen im Vergleich zu Patienten ohne Dyssynchronie eine signifikant schlechtere systemventrikuläre Ejektionsfraktion ( $21,1 \pm 7,7\%$  versus  $29,2 \pm 7,9\%$ ;  $p=0,009$ ) und einen signifikant verbreiterten QRS-Komplex ( $169 \pm 31$  ms versus  $160 \pm 49$  ms;  $p=0,004$ ) auf. Die NT-proBNP-Konzentrationen lagen mit  $5.024 \pm 6.338$  pg/ml bei den „dyssynchronen“ Patienten leicht höher als bei den synchronen Patienten mit  $4.924 \pm 6.999$  pg/ml ( $p=n.s.$ ).

**Tabelle 23: Vergleich zwischen Patienten mit und ohne intraventrikulärer Dyssynchronie des Subpulmonalventrikels.**

| Intraventrikuläre Dyssynchronie des Subpulmonalventrikels (< -32 ms und > 55 ms) |                   |                   |        |
|--|-------------------|-------------------|--------|
|  | Ja<br>(n=12)      | Nein<br>(n=29)    | p-Wert |
| Geschlecht (m/w)   | 7/5               | 20/9              | n.s.   |
| Alter (Jahre)  | $30 \pm 21$       | $26 \pm 18$       | n.s.   |
| OP-Anzahl  | $2,6 \pm 2$       | $1,7 \pm 1,6$     | n.s.   |
| RV in Systemposition   | 3                 | 11                | n.s.   |
| Vorherige SM-Therapie  | 8                 | 16                | n.s.   |
| Dauer der SM-Therapie<br>(Monate)  | $74 \pm 98$       | $122 \pm 101$     | 0,2    |
| QRS-Breite (ms)  | $169 \pm 31$      | $160 \pm 49$      | 0,004  |
| NT-proBNP (pg/ml)  | $5.024 \pm 6.338$ | $4.924 \pm 6.999$ | n.s.   |
| SV-EF (%)  | $21,1 \pm 7,7$    | $29,2 \pm 7,9$    | 0,009  |
| PV-EF (%)  | $41,9 \pm 14,6$   | $45,4 \pm 16,9$   | n.s.   |

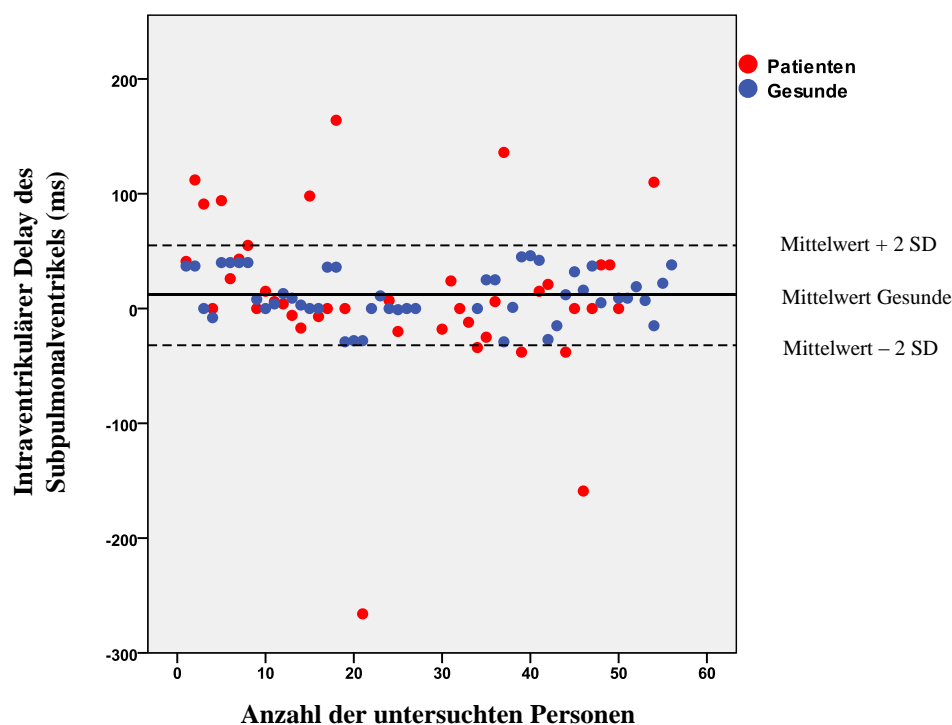
RV = morphologisch rechter Ventrikel; SM = Schrittmacher, SV = Systemventrikel;  
PV = Subpulmonalventrikel; EF = Ejektionsfraktion.

Von den Patienten, bei denen der intraventrikuläre Delay des Subpulmonalventrikels vor Beginn der kardialen Resynchronisationstherapie ausgewertet werden konnte, gehörten 27/41 (65,9%) Patienten zu der Gruppe der Responder und 14/41 (44,1%) Patienten zu den Non-

Respondern. Bei den Respondern betrug der mittlere Delay  $16 \pm 79$  ms (Spannbreite -266 ms bis 164 ms) versus  $5 \pm 56$  ms (Spannbreite -159 ms bis 98 ms) bei den Non-Respondern ( $p=n.s.$ ).

Vor Beginn der kardialen Resynchronisationstherapie zeigten 17/27 (63%) Responder mit einem mittleren Delay von  $6 \pm 21$  ms (Spannbreite -25 ms bis 55 ms) und 12/14 (85,7%) Non-Responder mit einem mittleren Delay von  $11 \pm 21$  ms (Spannbreite -20 ms bis 43 ms) keine signifikante intraventrikuläre Dyssynchronie des subpulmonalen Ventrikels.

Eine Dyssynchronie konnte bei 10/27 (37%) Respondern mit einem mittleren Delay von  $33 \pm 130$  ms (Spannbreite -266 ms bis 164 ms) und bei 2/14 (14,3%) Non-Respondern mit einem mittleren Delay von  $-31 \pm 182$  ms (Spannbreite -159 ms bis 98 ms) nachgewiesen werden.



**Abbildung 47: Intraventrikulärer Delay des Subpulmonalventrikels der Patienten- (rot) und gesunden Probandengruppe (blau) vor Beginn der kardialen Resynchronisationstherapie.**

Bei insgesamt 37/56 (66,1%) Patienten konnte 12 Monate nach *biventrikulärer Stimulation* der intraventrikuläre Delay des Subpulmonalventrikels bestimmt und keine signifikante Veränderung zu vor Therapie festgestellt werden.

Nach 12 Monaten *biventrikulärer Stimulation* waren 26/37 (70,3%) Patienten resynchronisiert mit einem mittleren Delay von  $1 \pm 20$  ms (Spannbreite -32 ms bis 55 ms) und 11/37 (29,7%) Patienten weiterhin „dyssynchron“ mit einem mittleren Delay von  $-36 \pm 48$  ms (Spannbreite -78 ms bis 59 ms). Von diesen „dyssynchronen“ Patienten waren 6 Responder und 5 Non-Responder.

Von den darunter sich befindenden 23 Respondern lagen 17 (73,9%) Patienten innerhalb der ermittelten 2-fachen Standardabweichung mit einem mittleren Delay von  $4 \pm 22$  ms (Spannbreite -27 ms bis 55 ms) versus vor CRT mit einem mittleren Delay von  $6 \pm 21$  ms (Spannbreite -25 ms bis 55 ms) und wiesen somit keine Dyssynchronie mehr auf. 6/23 (26,1%) Responder lagen außerhalb des Normbereichs mit einem mittleren Delay von  $-36 \pm 47$  ms (Spannbreite -68 ms bis 59 ms) und blieben somit weiterhin dyssynchron. Dennoch nahm das Intervall des intraventrikulären Delays des Subpulmonalventrikels zu vor Therapiebeginn signifikant ab ( $p=0,04$ ).

Nach 12 Monaten *biventrikulärer Stimulation* nahm die Anzahl der dyssynchronen Non-Responder von 2/14 (14,3%) Patienten mit einem mittleren Delay von  $-31 \pm 182$  ms (Spannbreite -159 ms bis 98 ms) auf 5/14 (35,7%) Patienten mit einem mittleren Delay von  $-37 \pm 53$  ms (Spannbreite -78 ms bis 56 ms;  $p=n.s.$ ) zu. Ebenso nahm die Anzahl der Non-Responder ohne Dyssynchronie von 12/14 (85,7%) Patienten mit einem mittleren intraventrikulären Delay des Subpulmonalventrikels von  $11 \pm 21$  ms (Spannbreite -20 ms bis 43 ms) auf 9/14 (64,3%) Patienten mit einem mittleren Delay von  $-8 \pm 14$  ms (Spannbreite -32 ms bis 10 ms) ab ( $p=0,09$ ).

**Tabelle 24: Intraventrikuläre Dyssynchronie des Subpulmonalventrikels.**

|                            |                             | <b>Dyssynchronie</b><br>12/41 (29,3%) |                      | <b>Synchronie</b><br>29/41 (70,7%) |                      |
|----------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|----------------------|------------------------------------|----------------------|
| <b>vor CRT</b>             | <b>Anzahl</b>               | <b>Responder</b>                      | <b>Non-Responder</b> | <b>Responder</b>                   | <b>Non-Responder</b> |
|                            | <b>Mittlerer Delay (ms)</b> | 10/27 (37%)                           | 2/14 (14,3%)         | 17/27 (63%)                        | 12/14 (85,7%)        |
|                            | <b>Mittlerer Delay (ms)</b> | 33 $\pm$ 130                          | -31 $\pm$ 182        | 6 $\pm$ 21                         | 11 $\pm$ 21          |
|                            | <b>Intervall (ms)</b>       | -266 bis 164                          | -159 bis 98          | -25 bis 55                         | -20 bis 43           |
|                            |                             | <b>Dyssynchronie</b><br>11/37 (29,7%) |                      | <b>Synchronie</b><br>26/37 (70,3%) |                      |
| <b>nach 12 Monaten CRT</b> | <b>Anzahl</b>               | <b>Responder</b>                      | <b>Non-Responder</b> | <b>Responder</b>                   | <b>Non-Responder</b> |
|                            | <b>Mittlerer Delay (ms)</b> | 6/23 (26,1%)                          | 5/14 (35,7%)         | 17/23 (73,9%)                      | 9/14 (64,3%)         |
|                            | <b>Mittlerer Delay (ms)</b> | -36 $\pm$ 47                          | -37 $\pm$ 53         | 4 $\pm$ 22                         | -8 $\pm$ 14          |
|                            | <b>Intervall (ms)</b>       | -68 bis 59                            | -78 bis 56           | -27 bis 55                         | -32 bis 10           |

Für Patienten mit intraventrikulärer Dyssynchronie des Subpulmonalventrikels konnten im Vergleich zu Patienten ohne Dyssynchronie verminderte Werte für longitudinale Geschwindigkeit, Deformation und Deformationsrate sowohl in der subpulmonalen Ventrikelwand als auch im interventrikulären Septum gemessen werden (Tabelle 25).

**Tabelle 25: Vergleich zwischen Patienten mit und ohne intraventrikuläre Dyssynchronie des Subpulmonalventrikels.**

| <b>Intraventrikuläre Dyssynchronie des Subpulmonalventrikels (&lt; -32 ms und &gt; 55 ms)</b> |                      |                        |               |
|---|----------------------|------------------------|---------------|
|   | <b>Ja<br/>(n=12)</b> | <b>Nein<br/>(n=29)</b> | <b>p-Wert</b> |
| <b>Strain</b>   |                      |                        |               |
| <b>SVW (%)</b>  | -9,5 ± 7,2           | -12 ± 6,2              | n.s.          |
| <b>IVS (%)</b>  | -7 ± 5,2             | -12,8 ± 5,7            | 0,012         |
| <b>PVW (%)</b>  | -13,5 ± 7,7          | -20,9 ± 7,8            | n.s.          |
| <b>Velocity</b>   |                      |                        |               |
| <b>SVW – S Welle (cm/s)</b>   | 4 ± 1,8              | 5 ± 2,6                | n.s.          |
| <b>IVS – S Welle (cm/s)</b>   | 2,7 ± 1,5            | 4,1 ± 2                | n.s.          |
| <b>PVW – S Welle (cm/s)</b>   | 4,9 ± 2,5            | 7,0 ± 2,7              | 0,05          |
| <b>Strain Rate</b>  |                      |                        |               |
| <b>SVW – S Welle (1/s)</b>  | -1 ± 0,7             | -1,0 ± 0,4             | n.s.          |
| <b>SVW – E Welle (1/s)</b>  | 1,1 ± 0,9            | 1,3 ± 0,7              | n.s.          |
| <b>IVS – S Welle (1/s)</b>  | -0,8 ± 0,4           | -0,9 ± 0,4             | n.s.          |
| <b>IVS – E Welle (1/s)</b>  | 0,8 ± 0,5            | 1,1 ± 0,6              | 0,05          |
| <b>PVW – S Welle (1/s)</b>  | -1,6 ± 0,7           | -1,6 ± 0,5             | n.s.          |
| <b>PVW – E Welle (1/s)</b>  | 1,3 ± 0,6            | 1,8 ± 0,9              | 0,009         |

SVW = systemische Ventrikelwand; IVS = interventrikuläres Septum; PVW = subpulmonale Ventrikelwand.

### 8.3.5 Einflussfaktoren der Dyssynchronie

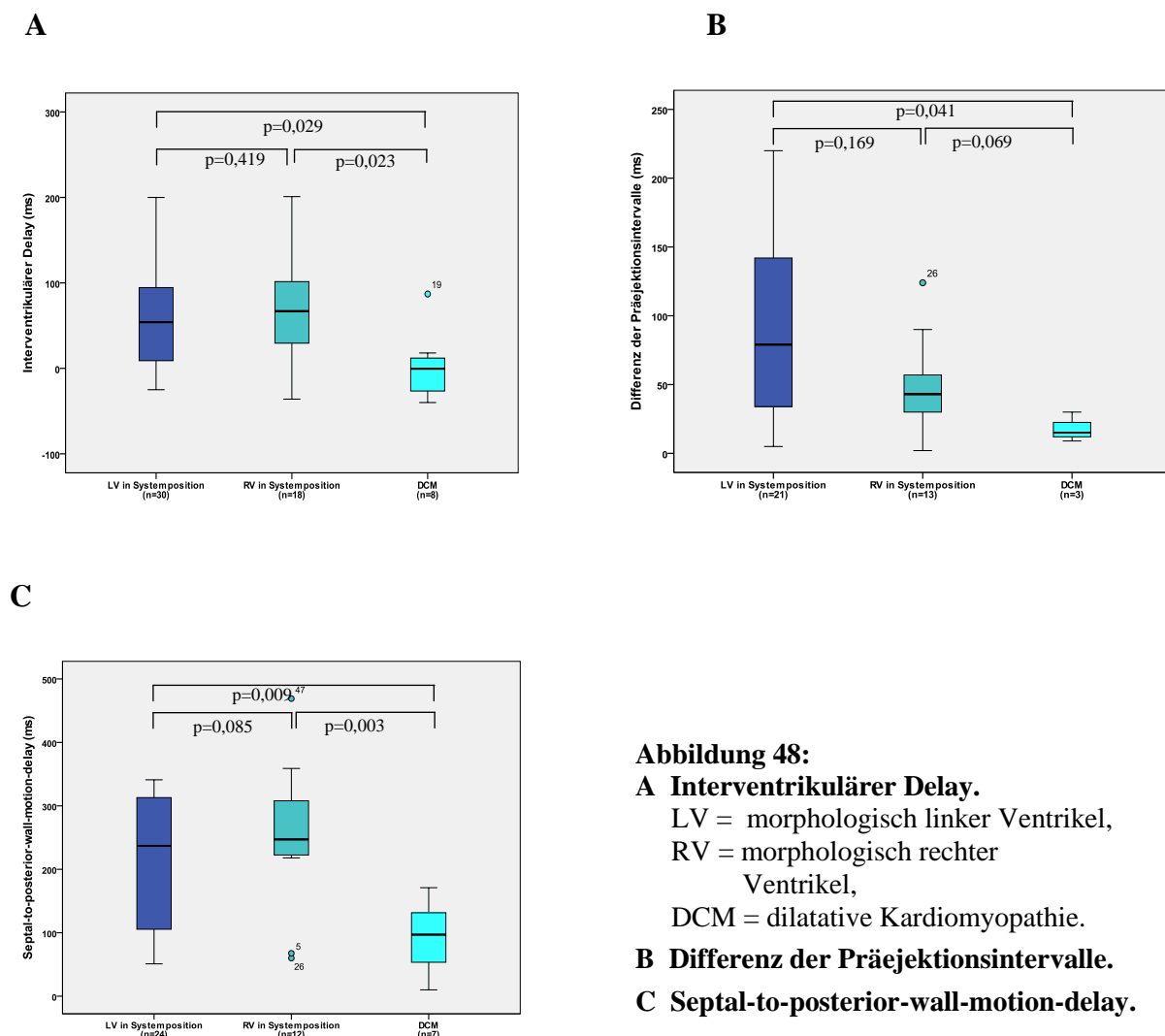
#### 8.3.5.1 Art des angeborenen Herzfehlers

Nach Aufteilung der Patientengruppe in 3 Subgruppen (morphologisch linker Ventrikel in Systemposition, morphologisch rechter Ventrikel in Systemposition und dilatative Kardiomyopathie) konnten für die Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie im Vergleich zu Patienten mit einem morphologisch rechten Systemventrikel ein signifikant kürzeres interventrikuläres Delay ( $21,2 \pm 39,9$  ms (Spannbreite -40 ms bis 87 ms) versus  $66,9 \pm 65,4$  ms (Spannbreite -36 ms bis 201 ms),  $p=0,023$ ), ein signifikant kürzeres SPWMD ( $99 \pm 57$  ms



versus  $352 \pm 113$  ms,  $p=0,003$ ) und eine kürzere Differenz der Präejektionsintervalle ( $20 \pm 9,7$  ms versus  $48,8 \pm 32$  ms,  $p=0,069$ ) nachgewiesen werden.

Patienten mit morphologisch linkem Systemventrikel wiesen im Vergleich zu den Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie signifikant längere Verzögerungszeiten auf, sowohl für den interventrikulären Delay ( $58,2 \pm 67,2$  ms (Spannbreite -25 ms bis 200 ms),  $p = 0,029$ ), das SPWMD ( $217 \pm 106$  ms,  $p=0,009$ ) als auch für die Differenz der Präejektionsintervalle ( $89,3 \pm 66,9$  ms,  $p=0,041$ ). Kein signifikanter Unterschied wurde zwischen Patienten mit einem morphologisch linken und rechten Systemventrikel gefunden, ebenso nicht für den intraventrikulären Delay des System- und des Subpulmonalventrikels.



### 8.3.5.2 Vorangehende Schrittmacherstimulation

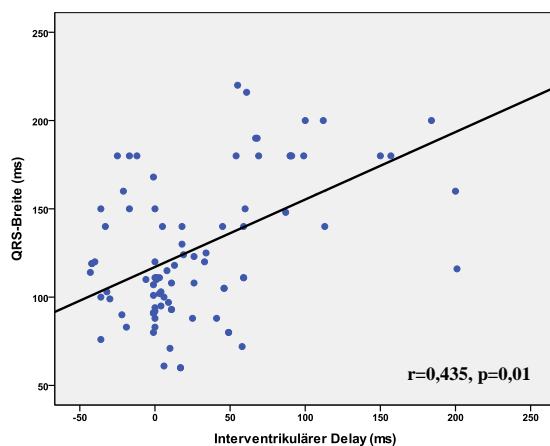
Ob Patienten eine vorangehende Schrittmachertherapie erhielten oder nicht, hatte keine signifikante Auswirkung auf den 2D-Strain ermittelten interventrikulären und intraventrikulären Delay des System- und Subpulmonalventrikels als auch für die Differenz der Präejektionsintervalle.

Patienten ohne vorherige Schrittmachertherapie wiesen allerdings ein signifikant kürzeres SPWMD auf als Patienten mit einer vorangehenden Schrittmachertherapie ( $148 \pm 113$  ms versus  $233 \pm 103$  ms;  $p=0,018$ ). Keinen signifikanten Unterschied konnten für die Präejektionsintervalle in dieser Subgruppe gefunden werden.

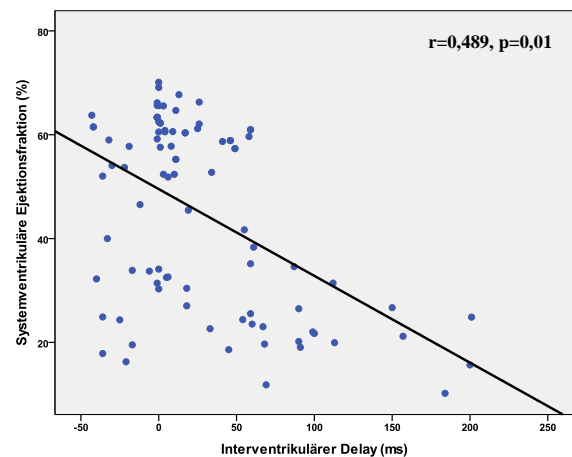
### 8.3.5.3 Korrelationen mit dem interventrikulären Delay

Der interventrikuläre Delay korrelierte signifikant mit der QRS-Breite ( $r=0,435$ ,  $p=0,01$ ), der systemventrikulären Ejektionsfraktion ( $r=0,489$ ,  $p=0,01$ ), dem enddiastolischen ( $r=0,443$ ,  $p=0,01$ ) und endsystolischen Volumen des Systemventrikels ( $r=0,576$ ,  $p=0,01$ ), als auch mit der maximalen systolischen longitudinalen Deformation (Strain) des Septums ( $r=0,48$ ,  $p=0,01$ ).

**A**



**B**



**Abbildung 49: Korrelation zwischen dem interventrikulären Delay und der QRS-Breite (A) und der systemventrikulären Ejektionsfraktion (B).**

#### 8.3.5.4 Korrelationen mit den intraventrikulären Delays

Der intraventrikuläre Delay des Systemventrikels korrelierte schwach mit der systemventrikulären Ejektionsfraktion ( $r=0,215$ ;  $p=0,05$ ) und der QRS-Breite ( $r=0,243$ ;  $p=0,05$ ). Weitere Korrelationen konnten für die maximale systolische longitudinale Deformation der systemischen Ventrikelwand ( $r=0,315$ ;  $p=0,01$ ), sowie für die maximale systolische ( $r=0,329$ ;  $p=0,01$ ), früh- ( $r=0,372$ ;  $p=0,01$ ) und spätdiastolische ( $r=0,287$ ;  $p=0,01$ ) longitudinale Deformationsrate der systemischen Ventrikelwand nachgewiesen werden. Zudem fanden sich Korrelationen mit der maximalen systolischen longitudinalen Deformation des Septums ( $r=0,364$ ;  $p=0,01$ ), mit der maximalen systolischen ( $r=0,28$ ;  $p=0,01$ ), früh- ( $r=0,278$ ;  $p=0,01$ ) und spätdiastolischen ( $r=0,4$ ;  $p=0,01$ ) longitudinalen Deformationsrate des Septums.

Zu dem intraventrikulären Delay des Subpulmonalventrikels konnten keine Korrelationen gefunden werden.

#### 8.3.5.5 Multivariate Regressionsanalyse

Zur Ermittlung der Parameter, die ein mögliches positives Ansprechen auf die kardiale Resynchronisationstherapie beeinflussen, wurde eine lineare multivariate Regressionsanalyse durchgeführt. Dabei konnte gezeigt werden, dass Patienten am ehesten von der CRT profitieren, wenn sie einen morphologisch linken Systemventrikel aufweisen ( $p=0,037$ ), eine geringe systemventrikuläre Ejektionsfraktion ( $p<0,001$ ) und eine mäßiggradige QRS-Verlängerung ( $p=0,051$ ) haben und seit längerem unter einer bereits etablierten Schrittmachertherapie ( $p=0,094$ ) standen ( $r^2 = 0,714$ , Signifikanz des Gesamtmodells  $p<0,001$ ).

## **9. Therapieversager**

Therapieversager beziehen sich sowohl auf die Non-Responder als auch auf die Patienten, die initial auf die Therapie ansprachen, aber im weiteren Verlauf sich so weit verschlechterten, dass eine Herztransplantation notwendig wurde oder sogar verstarben. Insgesamt sprachen 18/56 (32,1%) Patienten nicht auf die Therapie an. Im Verlauf verstarben insgesamt 3/56 (5,4%) Patienten am plötzlichen Herztod und bei 2/56 (3,6%) Patienten wurde aufgrund einer progredienten Herzinsuffizienz eine Herztransplantation durchgeführt. Bei 3/56 (5,6%) Patienten (Nr. 43, 46 und 56) kam es aus verschiedenen Gründen zum Studienabbruch, unter anderem weil die initiale Einwilligung zur Studie wieder zurückgezogen wurde.

Tabelle 26: Klinische Daten der Non-Responder und verstorbenen Patienten vor Beginn der kardialen Resynchronisationstherapie.

| Nr. | Alter<br>(Jahre) | Diagnose                      | SV | Vorherige SM-<br>Therapie-Dauer | Follow-up<br>(Monate) | EF<br>(%) | SV-EDV<br>(ml) | QRS<br>(ms) | NT-proBNP<br>(pg/ml) | NYHA | Non-<br>Responder | outcome   |
|-----|------------------|-------------------------------|----|---------------------------------|-----------------------|-----------|----------------|-------------|----------------------|------|-------------------|---|
| 2   | 45               | TOF                           | LV | 0                               | 16                    | 41,7      | n.b.           | 220         | 1.744                | 3    | Nein              | verstorben, nach 16 Monaten am<br>plötzlichen Herztod   |
| 6   | 65               | L-TGA                         | RV | 29                              | 12                    | 25,5      | n.b.           | 140         | 4.480                | 3    | Ja                | lebt  |
| 7   | 49               | L-TGA                         | RV | 226                             | 12                    | 31,1      | n.b.           | 168         | 1.413                | 3    | Ja                | lebt, HTx nach 12 Monaten   |
| 15  | 44               | D-TGA                         | RV | 0                               | 12                    | 19        | n.b.           | 180         | 3.487                | 3    | Ja                | lebt  |
| 17  | 26               | DCM                           | LV | 0                               | 12                    | 32,5      | n.b.           | 150         | 34.868               | 3    | Ja                | lebt  |
| 25  | 18               | PA + VSD                      | LV | 216                             | 12                    | 35,5      | 205            | 360         | 2.750                | 4    | Ja                | lebt, Studienabbruch nach 12 Monaten<br>wegen zunehmender Herzinsuffizienz und<br>Thoraxschmerzen |
| 26  | 25               | L-TGA                         | RV | 108                             | 9                     | 31,4      | 163            | 200         | 583                  | 3    | Ja                | lebt, Studienabbruch nach 9 Monaten<br>wegen zunehmender Herzinsuffizienz und<br>Thoraxschmerzen  |
| 32  | 15               | PA + VSD                      | LV | 6                               | 12                    | 46,5      | 66,6           | 180         | 4.993                | 2    | Ja                | lebt  |
| 33  | 24               | D-TGA                         | RV | 0                               | 12                    | 19,9      | 152            | 140         | 1.939                | 2    | Ja                | lebt  |
| 38  | 19               | PA + VSD                      | LV | 194                             | 12                    | 36        | 164            | 210         | 1.710                | 2    | Ja                | lebt  |
| 41  | 29               | L-TGA                         | RV | 79                              | 6                     | 38,3      | 97             | 216         | 120                  | 3    | Ja                | lebt  |
| 45  | 5                | AVSD                          | LV | 48                              | 18                    | 30,3      | 107            | 150         | 6.805                | 3    | Ja                | lebt  |
| 46  | 20               | D-TGA                         | RV | 0                               | 18                    | 26,7      | 415            | 280         | 1.943                | 3    | Ja                | lebt  |
| 47  | 26               | L-TGA                         | RV | 0                               | 15                    | 24,9      | 158            | 116         | 8.989                | 3    | Ja                | Verstorben, nach 15 Monaten an<br>ventrikulärer Arrhythmie  |
| 48  | 19               | ISTA                          | LV | 0                               | 18                    | 24,4      | 336            | 180         | 10.101               | 3    | Ja                | lebt, HTx nach 3 Jahren   |
| 49  | 10               | TOF                           | LV | 120                             | 12                    | 21,8      | 40             | 124         | 2.934                | 2    | Ja                | lebt  |
| 50  | 28               | L-TGA                         | RV | 0                               | 13                    | 34,1      | 167            | 120         | 2.206                | 3    | Ja                | verstorben, nach 13 Monaten an<br>ventrikulärer Arrhythmie  |
| 55  | 10               | Kongenitaler<br>AV-Block III° | LV | 124                             | 12                    | 46,7      | 86,4           | 160         | 1.706                | 2    | Ja                | lebt  |

SV = Systemventrikel, LV = morphologisch linker Ventrikel, RV = morphologisch rechter Ventrikel, SM = Herzschrittmacher, EF = Ejektionsfraktion, SV-EDV = systemventrikuläres enddiastolisches Volumen, NYHA = New York Heart Association, HTx = Herztransplantation, n.b. = nicht bekannt.



## V Diskussion

### 1. Erfolgsrate (Response) unter kardialer Resynchronisationstherapie

Die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) hat sich bereits seit mehreren Jahren als Standardtherapie bei Erwachsenen mit fortgeschrittener Linksherzinsuffizienz etabliert [16,6,24]. Sie basiert auf der Vorstellung, dass durch die Stimulierung verspätet kontrahierender Myokardareale des Systemventrikels (meist posteriore Hinterwand) eine geordnete und zeitgleiche (synchrone) Kontraktion wiederhergestellt werden kann, woraus eine verbesserte systolische Pumpfunktion des Ventrikels resultiert ohne den myokardialen Sauerstoffverbrauch zu erhöhen. Allerdings haben sich bisher nur vergleichsweise wenige Studien mit der Anwendung und Effektivität der CRT bei Patienten mit angeborenem Herzfehler beschäftigt, die trotz operativer Korrektur und maximaler medikamentöser Therapie eine Herzinsuffizienz im Laufe ihres Lebens entwickeln.

Eine große retrospektive Multicenter-Studie von Dubin et al. [17] konnte einen Benefit für Patienten mit angeborenem Herzfehler unter kardialer Resynchronisationstherapie feststellen. Gezeigt werden konnte eine Zunahme der systemventrikulären Ejektionsfraktion, eine Abnahme der QRS-Breite und eine Besserung der NYHA-Klasse durch die CRT. Diese Ergebnisse konnten in einer weiteren europäischen Multicenter Studie von Janousek et al. bestätigt werden [78,79]. Obwohl unsere Patientengruppe eine hohe Heterogenität bezüglich der angeborenen Herzfehler aufwies, so konnten auch wir eine hohe Ansprechrate von knapp 70% aufzeigen, wobei die Ansprechrate ausschliesslich über eine relative Zunahme der systemventrikulären Ejektionsfraktion um  $\geq 20\%$  definiert war. In der Gruppe der Responder zeigte sich eine absolute Zunahme der systemventrikulären Ejektionsfraktion von 17,7%, eine Abnahme der QRS-Breite um 15 ms, eine Verbesserung um eine NYHA-Klasse und bei einem Drittel (30,8%) der Responder ließ sich eine Reduktion des enddiastolischen Volumens des Systemventrikels  $> 10\%$  nachweisen.

In einer Studie von Janousek et al. [79] profitierten vor allem Patienten mit vorangegangener Schrittmacherstimulation und dadurch bedingter linksventrikulärer Dyssynchronie mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion von einer CRT. Zudem sprachen in dieser Studie Patienten mit systemisch linkem Ventrikel besser auf eine CRT an als jene mit systemisch

rechtem Ventrikel. Diese beiden wichtigen Ergebnisse konnten auch in unserem Patientenkollektiv bestätigt werden.

## **2. Nichtansprechen (Non-Response) unter kardialer Resynchronisationstherapie**

In einem Erwachsenenkollektiv mit Linksherzinsuffizienz wird derzeit eine hohe Non-Responder-Rate von ca. 40% angegeben. Im Gegensatz dazu wurde bei Patienten mit angeborenem Herzfehler eine Non-Responder-Rate von ungefähr 10% bis 18,5% ermittelt, wobei vor allem Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie und hoher NYHA-Klasse nicht von einer CRT profitieren [17,79]. Die Non-Responder-Rate lag in unserem Patientenkollektiv mit 30,4% deutlich höher als in der Literatur berichtet wird, was zum einen auf die geringere Patientenanzahl und zum anderen auf die Definition der Non-Response zurückzuführen sein kann. Bei Janousek et al. war eine fehlende Verbesserung der NYHA-Klasse beziehungsweise der systemventrikulären Ejektionsfraktion als Non-Response definiert, bei Dubin et al. nur eine fehlende Besserung der systemventrikulären Ejektionsfraktion. Im Gegensatz dazu wurden in unserer Studie Patienten ohne Zunahme der Ejektionsfraktion um relativ 20% als Non-Responder definiert, sodass dieses Kriterium als „härter“ anzusehen ist, was auch die höhere Non-Responder-Rate erklären würde.

Wie bereits bei Dubin et al. beschrieben, weisen Non-Responder im Vergleich zu den Respondern initial eine signifikant höhere systemventrikuläre Ejektionsfraktion auf, die dann im Verlauf unter CRT immer weiter abnimmt, wohingegen die NYHA-Klasse, QRS-Breite als auch die NT-proBNP-Konzentrationen nahezu unverändert bleiben. Auch in unserem Patientenkollektiv zeigte die Gruppe der Non-Responder initial eine bessere systemventrikuläre Ejektionsfraktion als die Gruppe der Responder. Dies zeigt, dass die Auswahl geeigneter Patienten schwierig ist und die CRT auch negative Effekte haben kann. Gemäß unserer Studiendaten zeigt sich die hämodynamische Verschlechterung beziehungsweise das Nichtansprechen auf eine CRT relativ früh, d.h. innerhalb weniger Monate, sodass rechtzeitig weitere Maßnahmen ergriffen werden können.

In unserer Studie gehörten 56% der Patienten mit einem systemisch rechten Ventrikel zu den Non-Respondern, wohingegen nur 20% der Patienten mit einem systemisch linken Ventrikel nicht auf die CRT ansprachen. Nur 1/8 (12,5%) Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie gehörte in unserer Studie zur Gruppe der Non-Responder. Im Gegensatz dazu konnte in der



Studie von Janousek et al. [79] in der uni- als auch multivariaten Analyse das Vorliegen einer dilatativen Kardiomyopathie und eine initial hohe NYHA-Klasse als prädiktive Faktoren einer Non-Response identifiziert werden. Allerdings waren in seiner Studie auch nur 10 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie eingeschlossen, sodass die unterschiedlichen Ergebnisse aufgrund der kleinen Patientenanzahl zustande gekommen sein könnten.

### **3. Response in Abhängigkeit von der systemventrikulären Anatomie**

Vor allem Patienten mit einem rechten Systemventrikel oder univentrikulären Herzen sind mit zunehmendem Lebensalter für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz prädestiniert. Verschiedene Arbeitsgruppen konnten zeigen, dass diese Patientengruppen möglicherweise von einer CRT profitieren könnten [17,62,85]. So fand sich in der Studie von Dubin et al. [17] bei 13/17 (76,5%) Patienten mit morphologisch rechtem Systemventrikel eine klinische Verbesserung unter CRT. Allerdings konnte die Arbeitsgruppe um Janousek et al. [79] zeigen, dass ein morphologisch linker Ventrikel der stärkste prädiktive Faktor für eine CRT-Response ist. In unserer Studie profitierten nur 44% der Patienten mit morphologisch rechtem Systemventrikel im Vergleich zu 80% der Patienten mit morphologisch linkem Systemventrikel von der CRT. In der Gruppe der Responder wiesen sowohl Patienten mit einem morphologisch linken als auch rechten Systemventrikel eine signifikante Verbesserung der systemventrikulären Ejektionsfraktion unter CRT auf, wobei der relativ prozentuale und absolute Anstieg der Ejektionsfraktion bei Patienten mit morphologisch linkem Systemventrikel ausgeprägter war. Dementsprechend konnten wir in der Gruppe der Responder sowohl für Patienten mit einem morphologisch linken als auch rechten Systemventrikel eine Verbesserung der VTI unter CRT nachweisen, wobei nur bei Patienten mit morphologisch linkem Systemventrikel der Anstieg signifikant war. Ebenso konnte eine signifikante Abnahme der NYHA-Klasse von III auf II nur für Patienten mit linkem Systemventrikel nachgewiesen werden.

Mögliche Ursachen für das unterschiedlich gute Ansprechen auf die CRT wären einerseits die unterschiedliche Ventrikelgeometrie und die zumeist als Folge der chronischen Druckbelastung vorliegenden strukturellen Veränderungen bei Patienten mit rechtem Systemventrikel, woraus letztendlich auch ein schlechteres „reverse remodelling“ resultieren könnte [62,69]. Allerdings ist auch die echokardiographische Analyse des morphologisch

rechten Ventrikels aufgrund seiner trabekularisierten Morphologie und Geometrie recht schwierig und damit fehlerbehaftet. Wir konnten in unserer Studie sowohl für morphologisch rechte als auch linke Systemventrikel keine signifikante Abnahme des enddiastolischen Volumens 12 Monate nach CRT nachweisen, d.h. es konnte kein typisches „reverse remodelling“ in unserem Patientenkollektiv aufgezeigt werden. Allerdings waren die enddiastolischen Volumina bei Patienten mit morphologisch linkem Systemventrikel tendenziell rückläufig, wohingegen sich bei Patienten mit morphologisch rechtem Systemventrikel überhaupt keine Veränderung zeigte. Möglicherweise war aber auch der Nachbeobachtungszeitraum von nur einem Jahr zu kurz.

Vor CRT konnten wir keinen Unterschied in der QRS-Breite bei Patienten mit rechtem und linkem Systemventrikel ausmachen. Nach 12 Monaten CRT wiesen Patienten mit morphologisch linkem Systemventrikel eine signifikante Abnahme der QRS-Breite auf, wohingegen bei Patienten mit morphologisch rechtem Systemventrikel keine signifikante Veränderung zu beobachten war. Im Gegensatz zu unserer Studie konnte in der Studie von Dubin et al. [17] auch für Patienten mit morphologisch rechtem Systemventrikel eine signifikante Abnahme der QRS-Breite nachgewiesen werden. Die unterschiedlichen Ergebnisse sind möglicherweise durch die hohe Non-Responder-Rate bei Patienten mit rechtem Systemventrikel in unserem Kollektiv bedingt.

#### **4. Auswirkungen einer vorangehenden Schrittmachertherapie**

Eine chronische Stimulation des subpulmonalen rechten Ventrikels kann bei Patienten ohne angeborenen Herzfehler langfristig zur Entwicklung einer Dyssynchronie der linken Systemkammer und zu einer signifikanten Einschränkung der systolischen linksventrikulären Funktion führen [85,86,87,20]. Zudem wurde in neuesten Studien gezeigt, dass dies sogar mit einer erhöhten Rehospitalisationsrate aufgrund von Herzinsuffizienz und erhöhten Langzeitmortalität einhergeht [96]. Im Kindesalter und bei Patienten mit angeborenem Herzfehler wird eine permanente Stimulation des subpulmonalen rechten Ventrikels entweder durch einen kongenitalen oder durch einen postoperativ persistierenden kompletten AV-Block notwendig. In einer Gruppe von 6 Kindern mit kongenitalem AV-Block, die durch chronische Stimulation des subpulmonalen rechten Ventrikels eine systolische systemventrikuläre Dysfunktion entwickelt haben, konnte durch Umrüstung des Schrittmachers auf ein

biventrikuläres Schrittmachersystem die systemventrikuläre Ejektionsfraktion signifikant verbessert werden [86]. Das Risiko einer auftretenden Dyssynchronie bei chronischer Stimulation des subpulmonalen Ventrikels ist bei Patienten mit angeborenem Herzfehler deutlich höher als bei Patienten ohne angeborenen Herzfehler [48].

Im Gegensatz zur Arbeitsgruppe um Dubin et al. [17], die bei Patienten ohne vorherige Schrittmachertherapie die größte QRS-Breite nachweisen konnte, zeigten in unserer Studie Patienten mit vorheriger 1- oder 2- Kammerschrittmacher-Therapie eine signifikant verlängerte QRS-Breite im Vergleich zu Patienten ohne vorangehende Schrittmachertherapie. Ebenso konnte in unserem Kollektiv bei Patienten mit vorangegangener Schrittmachertherapie eine signifikant stärkere Abnahme der QRS-Breite nach 12 Monaten CRT nachgewiesen werden als bei Patienten ohne vorherige Schrittmacherstimulation. Dieses Ergebnis konnte auch in der Studie von Janousek et al. [79] beobachtet werden.

Große Multicenter-Studien zeigen, dass Patienten mit Linksherzinsuffizienz und einem Linksschenkelblock mit einer QRS-Breite  $\geq 150$  ms am meisten von einer CRT profitieren, wohingegen Patienten mit einer QRS-Breite  $< 150$  ms eher nicht davon profitieren [6,15,16]. Es gibt jedoch inzwischen einige Studien, die bei knapp einem Drittel der herzinsuffizienten Patienten mit normaler QRS-Breite echokardiographisch eine mechanische Dyssynchronie nachweisen konnten [92,93,94]. Auch bei dieser Subgruppe von Patienten konnte bei bis zu 45% ein Ansprechen auf eine CRT beobachtet werden [60,95]. Dennoch scheint die QRS-Breite ein entscheidender Faktor für das Ansprechen auf eine CRT bei herzinsuffizienten Patienten mit als auch ohne angeborenen Herzfehler zu sein.

In der Studie von Janousek et al. [79] wiesen 77% der Patienten mit bereits vorhandenem Schrittmachersystem eine systemventrikuläre Dyssynchronie mit deutlich verbreitertem QRS-Komplex (Mittelwert 169ms) auf. Im Gegensatz dazu lag der Prozentsatz dieser Patienten-Subgruppe bei Dubin et al. [17] mit 45% deutlich niedriger und in unserer Studie mit 80,6% der Patienten etwas höher. In unserer Patienten-Subgruppe war der Mittelwert der QRS-Breite mit 187 ms allerdings deutlich höher, was auch die höhere Ansprechrate in unserem Kollektiv erklären könnte. Bei 75,8% Patienten dieser Subgruppe konnte echokardiographisch auch eine mechanische Dyssynchronie objektiviert werden mit einem systemventrikulären Präejektionsintervall  $> 140$  ms.

In der Studie von Janousek et al. [79] wiesen Patienten mit einer vorangehender Schrittmachertherapie ein gutes Ansprechen auf eine CRT auf. Vor allem die Patienten-Subgruppe mit linkem Systemventrikel und vorangehender Schrittmachertherapie profitierten am meisten von einer CRT mit einer signifikant stärkeren Abnahme der QRS-Breite, Anstieg der systemventrikulären Ejektionsfraktion, „reverse remodelling“ des Systemventrikels und Verbesserung der NYHA-Klasse. In unserer Studie sprachen 72% der Patienten mit vorangehender Schrittmachertherapie positiv auf eine CRT an mit einer signifikanten Abnahme der QRS-Breite, Zunahme der systemventrikulären Ejektionsfraktion und Verbesserung der NYHA-Klasse. Im Gegensatz zu der Studie von Janousek et al. veränderten sich in unserer Studie die systemventrikulären Volumina unter CRT bei dieser Subgruppe allerdings nicht. Allerdings war auch die durchschnittliche vorangehende Stimulationsdauer bei der Studie von Janousek et al. mit durchschnittlich 67 Monaten im Vergleich zu 98 Monaten in unserer Patienten-Subgruppe deutlich kürzer und könnte damit das fehlende „reverse remodelling“ bei unserem Patientenkollektiv erklären.

## **5. Einfluss der verschiedenen Stimulationsmodi**

Dass eine dauerhafte alleinige subpulmonale rechtsventrikuläre Ventrikelstimulation zu einer Verschlechterung vor allem bei Patienten mit einer bereits vorhandenen systemventrikulären Dysfunktion führt, ist bereits bekannt [5,80,81]. Eine Homburger Studie von Kindermann et al. [82] zeigte, dass bei Patienten mit AV-Block und Indikation zur Schrittmacherimplantation eine konventionelle rechtsventrikuläre subpulmonale Stimulation im Zusammenhang mit einer optimierten medikamentösen Therapie eine mäßige, aber dennoch signifikante Besserung der systemventrikulären Funktion mit Abnahme des enddiastolischen systemventrikulären Volumens, der NT-proBNP-Konzentrationen und des Tei-Index bewirkt und eine biventrikuläre Stimulation nochmals zu einer deutlicheren Verbesserung der aufgeführten Parameter führt. In unserer Studie bestätigte sich dies ebenfalls anhand des systemventrikulären Tei-Index, wobei die systemventrikuläre Ejektionsfraktion unter subpulmonaler rechts- und biventrikulärer Stimulation gleich signifikant zunahm. Da in unserer Studie die alleinige subpulmonale rechts- oder systemische linksventrikuläre Stimulation stets nur kurzfristig ausgetestet wurde, können diese Effekte jedoch nicht bezüglich der NYHA-Klasse, der NT-proBNP-Konzentrationen oder des „reverse remodelling“ beurteilt werden.

Mittels 2D-Strain-Imaging konnten wir tendenziell nachweisen, dass unter alleiniger subpulmonaler rechtsventrikulärer Stimulation die longitudinale Deformation für die systemische Ventrikelwand niedriger und für das Septum und die subpulmonale Ventrikelwand höher lag als unter biventrikulärer Stimulation. Dieser reduzierte longitudinale Strain des Systemventrikels könnte erklären, warum eine dauerhafte alleinige subpulmonale rechtsventrikuläre Stimulation zu einer langsamen Verschlechterung der systemventrikulären Pumpfunktion führt.

Frühere Studien zeigten einen vergleichbaren Benefit zwischen einer biventrikulären und einer alleinigen systemischen linksventrikulären Stimulation, sodass für einige Zeit auch die alleinige systemisch linksventrikuläre Stimulation als effektivste Version einer CRT gehalten wurde [83]. Zwei neuere Studien [84,22] ergaben jedoch schlechtere Ergebnisse für eine alleinige systemische linksventrikuläre Stimulation, wobei die Messungen in diesen Studien ebenfalls nur 2 Tage nach Implantation erfolgten. Die körperliche Leistungsfähigkeit war im Vergleich reduziert, es traten häufiger ventrikuläre Ektopien auf, das Präejektionsintervall war verlängert, die interventrikuläre Dyssynchronie größer und die systemventrikuläre Füllungszeit verkürzt. Einzig die intraventrikuläre Dysynchronie des Systemventrikels zeigte unter alleiniger systemischer linksventrikulärer Stimulation eine deutliche Besserung. In unserer Studie nahm die systemventrikuläre Ejektionsfraktion unter systemischer links- und biventrikulärer Stimulation gleich signifikant zu. Die intraventrikuläre Dyssynchronie des Systemventrikels, die über das SPWMD ermittelt wurde, verbesserte sich nur unter biventrikulärer Stimulation, wohingegen sich keine Verbesserung unter der alleinigen systemischen linksventrikulären Stimulation zeigte. Die longitudinale Gewebedeformation der systemischen Ventrikelwand und des interventrikulären Septums nahmen unter der alleinigen systemischen linksventrikulären Stimulation im Vergleich zur biventrikulären Stimulation zu. Die subpulmonale Ventrikelwand hingegen wies signifikant schlechtere Strain-Werte auf als unter biventrikulärer Stimulation. Die longitudinale Deformationsrate war unter alleiniger systemischer linksventrikulärer Stimulation bis auf die S-Welle der systemischen Ventrikelwand für alle anderen Wandabschnitte sowohl in der systolischen als auch diastolischen Phase besser als unter der biventrikulären Stimulation.

Die Gruppe der Non-Responder zeigte unter biventrikulärer Stimulation eine deutliche Verschlechterung der systemischen Ventrikelfunktion. Eine alleinige systemische links- und

vor allem subpulmonale rechtsventrikuläre Stimulation führte jedoch zu einer noch deutlicheren Abnahme der systemventrikulären Ejektionsfraktion.

## **6. Ventrikuläre Dyssynchronie bei Patienten mit angeborenem Herzfehler**

Patienten mit angeborenem Herzfehler und Herzinsuffizienz haben häufig eine Erregungsausbreitungsstörung mit den Folgen einer verzögerten regionalen myokardialen Kontraktion, verkürzten diastolischen Füllungszeit, vermehrter Belastung der Ventrikelwand und kardialer Dyssynchronie. Dyssynchrone Kontraktionen der Systemkammer konnten vor allem bei Patienten mit einer permanenten Stimulation im subpulmonalen Ventrikel [85,86,87], als auch bei Patienten mit einem morphologisch rechten Systemventrikel [88] nachgewiesen werden. Die nach operativer Korrektur eines angeborenen Herzfehlers entstandene Insuffizienz des System- beziehungsweise Subpulmonalventrikels ist mit einer Störung der intrakardialen Erregungsleitung verbunden, die sich wiederum in einer inter- und intraventrikulären Dyssynchronie widerspiegelt.

### **Interventrikuläre Dyssynchronie**

Vor CRT konnte mittels 2D-Strain-Analyse eine interventrikuläre Dyssynchronie bei 42,9% unserer Patienten festgestellt werden. Unter CRT nahm die interventrikuläre Dyssynchronie signifikant ab, sodass nach 12 Monaten CRT 80,6% Patienten wieder synchron (resynchronisiert) waren. Zu diesen 80,6% synchronen Patienten gehörten auch 4 Non-Responder, beziehungsweise zu den restlichen 19,4% dyssynchronen Patienten 7 Responder. Patienten mit initial bestehender interventrikulärer Dyssynchronie wiesen im Vergleich zu synchronen Patienten eine signifikant längere QRS-Breite, eine signifikant niedrigere systemventrikuläre Ejektionsfraktion und eine geringere Wandgeschwindigkeit, longitudinale Deformation und Deformationsrate für alle Wandabschnitte auf.

### **Intraventrikuläre Dyssynchronie des Systemventrikels**

Patienten mit Dyssynchronie des Systemventrikels weisen eine signifikant reduzierte globale und regionale kontraktile Funktion gegenüber Patienten ohne systemventrikuläre Dyssynchronie auf [88]. Durch einen vorliegenden kompletten (Links-) Schenkelblock mit

signifikanter Verbreiterung des QRS-Komplexes kommt es zu einer elektromechanisch bedingten intraventrikulären Dyssynchronie mit einer verspäteten Kontraktion der lateralen Wand des Systemventrikels gegenüber dem interventrikulären Septum, was in einer Insuffizienz der systemischen AV-Klappe und zu einer Verschlechterung des Schlagvolumens führen kann.

Wie auch in anderen Studien bereits berichtet [89,90,91], konnten wir auch nur eine schwache Korrelation zwischen der QRS-Breite und der 2D-Strain ermittelten intraventrikulären Dyssynchronie des Systemventrikels nachweisen. In unserer Studie konnte mittels 2D-Strain-Analyse bei 48,9% unserer Patienten vor Beginn der CRT eine Dyssynchronie des Systemventrikels ausgemacht werden. Im Vergleich zu den synchronen Patienten fand sich bei den dyssynchronen Patienten eine signifikant verlängerte QRS-Breite, eine signifikant verminderte systemventrikuläre Ejektionsfraktion sowie eine signifikant verminderte longitudinale Geschwindigkeit, Gewebedeformation und -deformationsrate in allen Wandabschnitten der subpulmonalen und systemischen Ventrikelwand sowie im interventrikulären Septum. Eine Dyssynchronie des Systemventrikels geht also nachweislich mit einer regionalen und globalen Einbuße der myokardialen Kontraktilität und letztendlich mit einer Abnahme der globalen systemischen Ventrikelfunktion einher. 12 Monate nach biventrikulärer Stimulation wiesen allerdings 51,4% unserer Patienten weiterhin eine intraventrikuläre Dyssynchronie des Systemventrikels auf, wobei zu diesen dyssynchronen Patienten 10 Responder und 9 Non-Responder gehörten. Offenbar scheint das Ansprechen auf eine CRT bei Patienten mit angeborenem Herzfehler nicht notwendigerweise mit einer absoluten Wiederherstellung synchroner Kontraktionsabläufe verbunden zu sein, was auch in Anbetracht der komplexen Morphologie mancher Herzfehler nicht verwundert. In Analogie dazu fand sich in unserer Studie 12 Monate nach CRT bei 19,4% der Patienten eine interventrikuläre Dyssynchronie, wobei davon 4 Patienten zu den Respondern und 3 Patienten zu den Non-Respondern zählten. Somit bestand bei 18,2% der Responder trotz weiterhin bestehender interventrikulärer Dyssynchronie eine verbesserte systemventrikuläre Ejektionsfraktion.

Somit konnten wir zeigen, dass sowohl eine intraventrikuläre Dyssynchronie des Systemventrikels als auch eine interventrikuläre Dyssynchronie mit einer schlechteren Ventrikelfunktion einhergeht. Aufgrund der Tatsache, dass es jedoch Responder trotz weiterhin vorliegender Dyssynchronie gibt, scheint die Funktionsweise der CRT bei

herzinsuffizienten Patienten mit angeborenem Herzfehler noch nicht vollständig geklärt zu sein.

## **7. Prädiktive Parameter**

Zur Ermittlung unabhängiger prädiktiver Faktoren einer erfolgreichen CRT wurde in unserer Studie eine multivariate Regressionsanalyse durchgeführt. Dabei konnte gezeigt werden, dass Patienten am ehesten von einer CRT profitieren, wenn sie einen morphologisch linken Systemventrikel, eine geringe systemventrikuläre Ejektionsfraktion, eine mäßige Verbreiterung des QRS-Komplexes (ca. 160 ms) haben und eine permanente Schrittmacherstimulation des subpulmonalen Ventrikels aufweisen. Keinen Einfluss auf den CRT-Erfolg hatte jedoch die initiale NYHA-Klasse, das Alter eines Patienten, die NTproBNP-Konzentrationen, eine vorbestehende inter- oder intraventrikuläre Dyssynchronie oder die longitudinale Deformation der freien Ventrikelwand des Systemventrikels.

In einer neueren Studie von Janousek et al. [79] konnte ebenfalls gezeigt werden, dass vor allem Patienten mit linkem Systemventrikel von einer CRT profitierten, wenn eine vorherige subpulmonale Schrittmacherstimulation erfolgte. Allerdings wurden in dieser Studie deutlich mehr Patienten mit linkem als rechtem Systemventrikel eingeschlossen (62 versus 27 Patienten) und das Durchschnittsalter der Patienten mit systemisch linkem Ventrikel war deutlich jünger als das der Patientengruppe mit rechtem Systemventrikel (im Mittel 13 versus 28 Jahre). In unserer Studie hatte das Alter keinen Einfluss auf eine Response oder Non-Response.

Wie schon die Arbeitsgruppe um Sweeney et al. [21] festgestellt hatte, kann eine CRT auch negative Effekte haben und bei Patienten mit einer normalen QRS-Breite zu einer ventrikulären Dyssynchronie führen. In unserer Studie betrug die QRS-Breite bei Respondern ca. 160 ms und bei Non-Respondern im Mittel ca. 175 ms, so dass eine zu geringe QRS-Verbreiterung in der Gruppe der Non-Responder nicht der Grund für das Nicht-Ansprechen gewesen sein dürfte. Die Arbeitsgruppe um Dubin et al. [17] stellte die Vermutung auf, dass in ihrer Untersuchung die Non-Responder möglicherweise initial „too well to benefit“ gewesen seien, da sie ähnlich wie in unserer Studie initial eine signifikant höhere systemventrikuläre Ejektionsfraktion als die Responder aufwiesen. Umgekehrt ließe sich daraus schließen, dass eine initial geringe systemventrikuläre Ejektionsfraktion eventuell eine



Response begünstigen würde, was wiederum unser Ergebnis der multivariaten Regressionsanalyse stützen würde.

Eine vorliegende Dyssynchronie wurde in unserer Studie mittels 2D-Strain Analyse anhand der Delays der maximalen systolischen longitudinalen Deformation der einzelnen Ventrikelwände berechnet. In mehreren CRT-Studien bei Linksherzinsuffizienz wurde jedoch die systolische Geschwindigkeit zur Berechnung der Dyssynchronie herangezogen [23,47]. Im Unterschied zur Geschwindigkeitsmessung wird bei der Deformation die Bewegung zweier Punkte zueinander und nicht die Bewegung eines Punktes in Bezug auf den Schallkopf verwendet und ist daher genauer. Dennoch war kein untersuchter Dyssynchronie-Parameter prädiktiv bezüglich des CRT-Erfolgs.

Bei Janousek et al. [79] waren als stärkste Prädiktoren einer Non-Response das Vorliegen einer dilatativen Kardiomyopathie und eine geringe NYHA-Klasse. In unserer Studie konnten wir dies bei 8/9 (88,9%) Respondern mit dilatativer Kardiomyopathie nicht bestätigen, ebenso nicht die NYHA-Klasse als prädiktiver negativer Faktor. In unserer Studie wiesen die Non-Responder als auch die Responder initial im Mittel die NYHA-Klasse III auf, wobei sich die Responder signifikant zur NYHA-Klasse II verbesserten, wohingegen die Non-Responder unverändert in NYHA-Klasse III blieben. Zudem wiesen alle unsere Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie vor CRT eine intraventrikuläre Dyssynchronie des Systemventrikels auf.

Die Definition einer Response ist aktuell in sämtlichen Studien verschieden, so dass Vergleiche schwierig sind. Ebenso ist auch die Definition einer Non-Response bei den meisten Studien unterschiedlich. In unserer Studie wurde daher eine relative Zunahme der systemventrikulären Ejektionsfraktion  $\geq 20\%$  als ausschließliches Kriterium einer Response definiert und stellt somit ein härteres Auswahlkriterium dar. Diese Tatsache könnte die unterschiedlichen Ergebnisse erklären.

## **8. Schlussfolgerungen**

In Analogie zu anderen Multicenter-Studien zeigte sich auch in unserer Studie, dass eine CRT bei ausgewählten herzinsuffizienten Patienten mit angeborenem Herzfehler erfolversprechend sein kann. Wir konnten zeigen, dass Patienten am ehesten von einer CRT profitieren, wenn sie einen morphologisch linken Systemventrikel, eine geringe

systemventrikuläre Ejektionsfraktion  $\leq 30\%$ , eine signifikante Verbreiterung des QRS-Komplexes und eine permanente subpulmonale Ventrikelstimulation aufweisen. Dagegen profitierten vor allem Patienten mit einem systemischen morphologisch rechten Ventrikel und nur mäßiggradig eingeschränkter systolischer Funktion (Ejektionsfraktion  $\approx 40\%$ ) eher nicht von einer CRT. Die Indikation zur CRT sollte jedoch weiterhin unter individuellen Gesichtspunkten erfolgen, da bei gutem Ansprechen weitere kardiale Dekompensationen vermieden werden können und auch der Zeitpunkt für eine mögliche Herztransplantation verzögert werden kann. Dies ist in Anbetracht der knappen Organressourcen ein wichtiger Aspekt.

Unter CRT sollten gerade in den ersten 6 Monaten engmaschige Verlaufskontrollen erfolgen, um ein mögliches Nichtansprechen schnell zu erkennen und die biventrikuläre Stimulation rechtzeitig stoppen zu können.

Eine kurzfristig eingestellte alleinige subpulmonale rechts- oder systemische linksventrikuläre Stimulation zeigte in der Gruppe der Responder – zumindest auf kurze Sicht – einen vergleichbaren Effekt wie eine biventrikuläre Stimulation. Bei den Non-Respondern hingegen führte eine alleinige subpulmonale rechts- oder systemische linksventrikuläre Stimulation in unserer Studie zu einer noch deutlicheren Abnahme der globalen Herzfunktion als bei biventrikulärer Stimulation. Ob dies als ein mögliches frühes Unterscheidungskriterium anzusehen ist, muss noch in weiteren Studien evaluiert werden.

## VI Literaturverzeichnis

1. Lindinger A, Schwedler G, Hense HW. Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany: Results of the first registration year of the **PAN-Study** (July 2006 to June 2007). *Klin Padiatr.* 2010 Sep;222(5):321-6. doi: 10.1055/s-0030-1254155. Epub 2010 Jul 21.
2. Keck, Hausdorf. Pädiatrische Kardiologie. 5. Auflage 2002. Urban & Fischer.
3. **EUROCAT**: Surveillance of congenital anomalies in Europe 1980-1999. Eurocat central registry, University of Ulster, Northern Ireland 2002.
4. A. Bolger. Congenital heart disease: the original heart failure syndrome. *Eur Heart J.* 2003;24:970-976.
5. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H, et al. Dual chamber and VVI implantable defibrillators trial investigators: Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with implantable defibrillator: the dual chamber and VVI implantable defibrillator (**DAVID**) trial. *JAMA* 2002;288:3115-23.
6. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. Cardiac Resynchronization-Heart Failure (**CARE-HF**) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539-49.
7. The **Consensus** Trial Study Group (1987) Effects of Enalapril on mortality in severe congestive heart failure: Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study. *N Engl J Med* 316:1429-1435.
8. The **Solved** Investigators (1991): Effect of Enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 325:293-302.
9. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (**Aire**) Study Investigators (1993): Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 2:821-827.
10. Effectiveness of Spironolactone added to an Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor and a Loop Diuretic for Severe Chronic Congestive Heart Failure (The Randomized Aldactone Evaluation Study [**RALES**]). *The American Journal of Cardiology*, Vol.78, Issue 8, 15 October 1996, Pages 902-907.
11. The **Ephesus** Trial: Eplerenone in Patients with Heart Failure Due to Systolic Dysfunction Complicating Acute Myocardial Infarction. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. January 2001, Volume 15, Issue 1, pp79-87.
12. The Merit-HF Study Group (1999) Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (**MERIT-HF**). *Lancet* 353:2001-2007.
13. The Cibus-II Study Group (1999): The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (**CIBIS II**): a randomized trial. *Lancet* 353:9-13.

14. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European Heart Journal* (2012) 33, 1787-1847.
15. Predictors of long-term mortality in Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II (**MADIT II**) patients with implantable cardioverter-defibrillators. Cygankiewicz I, Gillespie J, Zareba W, Brown MW, Goldenberg I, Klein H, McNitt S, Polonsky S, Andrews M, Dwyer EM, Hall WJ, Moss AJ; MADIT II Investigators. *Heart Rhythm* Volume 6, Issue 4, April 2009, Pages 468-473.
16. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (**COMPANION**) Investigators. Cardiac resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140-50.
17. Dubin AM, Janousek J, Rhee E, Strieper MJ, Cecchin F, Law IH, et al. Resynchronization therapy in pediatric and congenital heart disease patients. An international multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2277-83.
18. Linde C, Braunschweig F, Gadler F, Bailleul C, Daubert JC. Long-term improvements in quality of life by biventricular pacing in patients with chronic heart failure: results from the Multisite Stimulation in Cardiomyopathy study (**MUSTIC**). *Am J Cardiol*. 2003 May 1;91(9):1090-5.
19. Antiarrhythmic effect of reverse ventricular remodeling induced by cardiac resynchronization therapy: **the InSync ICD** (Implantable Cardioverter-Defibrillator) Italian Registry. Di Biase L, Gasparini M, Lunati M, Santini M, Landolina M, Boriani G, Curnis A, Bocchiardo M, Vincenti A, Denaro A, Valsecchi S, Natale A, Padeletti L; InSync/InSync ICD Italian Registry Investigators.
20. Nothroff J, Norozi K, Alpers V, Arnhold JO, Wessel A, Ruschewski W, Buchhorn R. Pacemaker implantation as a risk factor for heart failure in young adults with congenital heart disease. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006 Apr;29(4):386-92.
21. Michael O. Sweeney, Anne S Hellkamp, Kenneth A. Ellenbogen, Arnold J. Greenspon, Roger A. Freedman, Kerry L. Lee, Gervasio A. Lamas. Adverse Effect of Ventricular Pacing on Heart Failure and Atrial Fibrillation Among Patients With Normal Baseline QRS Duration in a Clinical Trial of Pacemaker Therapy for Sinus Node Dysfunction. *Circulation*. 2003;107:2932-7.
22. Biventricular Pacing and Left Ventricular Pacing in Heart Failure: Similar Hemodynamic Improvement Despite Marked Electromechanical Differences. Bordachar P, Lafitte S, Reuter S, Garrigue S, Sanders P, Roudaut R, Jais P, Haissaguerre M, Clementy J. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004;15:1342-47.
23. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after CRT. Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH, Molhoek SG, Boersma E, Steendijk P, van der Wall EE, Schlij MJ. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Nov 2;44(9):1834-40.

24. Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Liebermann R, Wilkoff B, Canby RC, Schroeder JS, Liem LB, Hall S, Wheelan K. Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (**MIRACLE ICD**) Trial Investigators. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioverter defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA*. 2003;289:2685-2694.
25. Zhan C, Baine WB, Sedrakyan A, Steiner C. Cardiac device implantation in the United States from 1997 through 2004: a population-based analysis. *J Gen Intern Med* 2008;23:13-9.
26. Kiviniemi MS, Pirnes MA, Eränen HJ, Kettunen RV, Hartikainen JE. Complications related to permanent pacemaker therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999;22:711-20.
27. Link MS, Estes NA 3<sup>rd</sup>, Griffin JJ, Wang PJ, Maloney JD, Kirchhoffer JB, Mitchell GF, Orav J, Goldman L, Lamas GA. Complications of dual chamber pacemaker implantation in the elderly. Pacemaker Selection in the Elderly (**PASE**) Investigators. *J Interv Card Electrophysiol* 1998;2:175-9.
28. Wiegand UK, Bode F, Bonnemeier H, Eberhard F, Schlei M, Peters W. Long-term complication rates in ventricular, single lead VDD, and dual chamber pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:1961-9.
29. Aggarwal RK, Connelly DT, Ray SG, Ball J, Charles RG. Early complications of permanent pacemaker implantation: no difference between dual and single chamber systems. *Br Heart J* 1995;73:571-5.
30. Chauhan A, Grace AA, Newell SA, Stone DL, Shapiro LM, Schofield PM, Petch MC. Early complications after dual chamber versus single chamber pacemaker implantation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994;17:2012-5.
31. <http://www.kompetenznetz-ahf.de/forschung/klinische-studien/kardiale-resynchronisationstherapie/>
32. Wyatt HL, Meerbaum S, Heng MK, Gueret P, Corday E (1980b) Cross-sectional echocardiography. III. Analysis of mathematic models for quantifying volume of symmetric and asymmetric left ventricles. *Am Heart J* 100:832-828.
33. The myocardial performance index in children after surgical correction of congenital malformations with intracardiac shunt. Zacharska-Kokot E. *Kardiologia Pol.* 2007 Feb;65(2):143-50; discussion 151-2.
34. Bruch C, Schmermund A, Marin D, et al. Tei index in patients with mild to moderate congestive heart failure. *Eur Heart J*. 2000;21:1888-1895.

35. Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer, RJ, Tajik AJ, Seward JB (1995) New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function. A study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 26:357-66.
36. Tei C., Seward J.B., Tajik A.J., Minagoe S., Toyama Y. Index of myocardial performance – a simple and reproducible measurement of global right-ventricular myocardial-function. *Circulation* 1995;92:2834.
37. Bildgebende Kardiagnostik mit MRT, CT, Echokardiographie und anderen Verfahren. Thelen, Erbel, Kreitner, Barkhausen. Thieme 2007.
38. Praktische Echokardiographie: Lehrbuch und CD-rom mit Video-atlas. Matthias Kunert, L.J. Ulbricht. 2. völlig überarbeitete u. erweiterte Auflage. Deutscher Ärzte-Verlag, s.123.
39. Dopplersonographie in Geburtshilfe und Gynäkologie. K.T.M.Schneider, H.Steiner. 2. Auflage, Springer, s. 204.
40. Physiologie des Menschen. R.F.Schmidt, G.Thews, F.Lang. 29. Auflage, Springer.
41. Serial measurement of the N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) predicts poor outcome in a patient with congenitally corrected transposition of the great arteries (ccTGA). Tanja Raedle-Hurst, Meryem Hosse, Hashim Abdul-Khaliq. *Eur J Heart Fail.* 2010 May;12(5):521-3. Epub 2010 Mar 7.
42. Comparison of a non-invasive arterial pulse contour technique and echo Doppler aorta velocity-time integral on stroke volume changes in optimization of cardiac resynchronization therapy. Irene E. van Geldorp, et al. *Europace* (2001) 13, 87-95.
43. Patient Selection and Echocardiographic Assessment of Dyssynchrony in Cardiac Resynchronization Therapy. Anderson J, Miyazaki C, Sutherland G, Oh J. *Circulation* 2008;117;2009-2023.
44. Predictors and treatment response with cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure characterized by dyssynchrony: a pre-defined analysis from the CARE-HF trial. Richardson M, Freemantle N, Calvert MH, Cleland JG, Tavazzi L; CARE-HF Study Steering Committee and Investigators. *Eur Heart J.* 2007 Aug;28(15):1827-34. Epub 2007 May 31.
45. Optimierte CRT-Programmierung. F. Bode, F. Schütte. *Herzschr Elektrophys* 2009-20;121-130.
46. Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony. Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, Massari F, Rizzon B, Luzzi G, Guida P, Andriani A, Mastropasqua F, Rizzon P (2002). *J Am Coll Cardiol* 40:1615-22.

47. Bader H, Garrigue S, Lafitte S, et al. Intra-left ventricular electromechanical asynchrony: a new independent predictor of severe cardiac events in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:248-56.
48. Abdul-Khaliq H, Rentzsch A, Schuck R, Miera O, Abd El Rahman MY, Yigitbasi M, Hui W, Schubert S, Ewert P, Peters B, Hübler M, Hetzer R, Lange PE, Berger F. CRT zur Behandlung linksventrikulärer Insuffizienz bei Kindern und Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern nach langfristiger RV-Stimulation – Erfahrung mit 15 Patienten. 37. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie, Weimar, 1.-4.10.2005. *Z Kardiologie* 2005;94(9):643.
49. Strain and Strain Rate: New and clinically relevant echo parameters of regional myocardial function. Voigt JU, Flachskampf FA. *Kardiologie* 93:249-258 (2004).
50. Heart Rate Effects on Strain and Strain Rate in Healthy Children. Petra Boettler, MD; Maximilian Hartmann, BA; Karolin Watzl, BA; Eleni Maroula, BA; Juergen Schulte-Moenting, PhD; Walter Knirsch, MD; Sven Dittrich, MD and Deniz Kececioglu, MD. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1121-1130.
51. Strain Rate Imaging. Cardiac deformation imaging by ultrasound / echocardiography / Tissue Doppler and Speckle tracking. by Dr. med. Asbjorn Stoylen. March 2010.
52. Cardiac deformation imaging by ultrasound/echocardiography. Tissue Doppler and Speckle tracking. Asbjørn Støylen. NTNU Norwegian University of Science and Technology.
53. Myocardial strain measurement with 2-dimensional speckle-tracking echocardiography: definition of normal range. Marwick TH, Leano RL, Brown J, Sun JP, Hoffmann R, Lysyansky P, Becker M, Thomas JD. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009 Jan;2(1):80-4.
54. Segmental and global longitudinal strain and strain rate based on echocardiography of 1266 healthy individuals: the **HUNT** study in Norway. Havard Dalen, Anders Thorstensen, Svein A. Aase, Charlotte B. Ingul, Hans Torp, Lars J. Vatten, Asbjorn Stoylen. *European Journal of Echocardiography* (2010) 11, 176-183.
55. Speckle tracking in the evaluation of left ventricular dyssynchrony. Nesser HJ, Winter S. *Echocardiography*. 2009 Mar;26(3):324-36.
56. Assessment of mitral annular velocities by speckle tracking echocardiography versus tissue Doppler imaging: validation, feasibility, and reproducibility. van Dalen BM, Bosch JG, Kauer F, Soliman OI, Vletter WB, ten Cate FJ, Geleijnse ML. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009 Nov;22(11):1302-8. Epub 2009 Sep 18.
57. Validation of echocardiographic two-dimensional speckle tracking longitudinal strain imaging for viability assessment in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction and comparison with contrast-enhanced magnetic resonance imaging. Roes SD, Mollema SA, Lamb HJ, van der Wall EE, de Roos A, Bax JJ. *Am J Cardiol*. 2009 Aug 1;104(3):312-7. Epub 2009 Jun 6.

58. Comparison of two-dimensional speckle and tissue velocity based strain and validation with harmonic phase magnetic resonance imaging. Cho GY, Chan J, Leano R, Strudwick M, Marwick TH. *Am J Cardiol.* 2006 Jun 1;97(11):1661-6. Epub 2006 Apr 19.
59. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E, Støylen A, Ihlen H, Lima JA, Smiseth OA, Slørdahl SA. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Feb 21;47(4):789-93. Epub 2006 Jan 26.
60. C. M. Yu, Y.S. Chan, Q. Zhang et al. Benefits of CRT for heart failure patients with narrow QRS complexes and coexisting systolic asynchrony by echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 48, no.11, pp. 2251-2257,2006.
61. Evaluation of longitudinal and radial two-dimensional strain imaging versus Doppler tissue echocardiography in predicting long-term response to cardiac resynchronization therapy. Knebel F, Schattke S, Bondke H, Walde T, Eddicks S, Reibis R, Baumann G, Borges AC. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007 Apr;20(4):335-41.
62. Janousek J et al. Cardiac resynchronization therapy: a novel adjunct to the treatment and prevention of systemic right ventricular failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Nov 2;44(9):1927-31.
63. Longitudinal strain delay index by speckle tracking imaging: a new marker of response to cardiac resynchronization therapy. Lim P, Buakhamsri A, Popovic ZB, Greenberg NL, Patel D, Thomas JD, Grimm RA. *Circulation* 2008 Sep 9;118(11):1130-7. Epub 2008 Aug 25.
64. Advanced speckle tracking echocardiography allowing a three-myocardial layer-specific analysis of deformation parameters. Adamu U, Schmitz F, Becker M, Kelm M, Hoffmann R. *European Journal of Echocardiography* (2009) 10, 303-8.
65. Longitudinal Strain and Torsion Assessed by Two-Dimensional Speckle Tracking Correlate with the Serum Level of Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinase-1, a Marker of Myocardial Fibrosis, in Patients with Hypertension. Kang S-J, Lim H-S, Choi B-J, Choi S-Y, Hwang G-S, Yoon M-H, Tahk S-J, Shin J-H.
66. Feasibility and reproducibility of left ventricular rotation parameters measured by speckle tracking echocardiography. van Dalen BM, Soliman OL, Vletter WB, Kauer F, van der Zwaan HB, ten Cate FJ, Geleijnse ML. *Eur J Echocardiogr.* 2009 Jul;10(5):669-76.
67. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel A. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Jan 16;39(2):202-9.



68. The Role of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in the Diagnosis of Congestive Heart Failure in Children. Sugimoto M, Manabe H, Nakau K, Furuya A, Okushima K, Fujiyasu H, Kakuya F, Goh K, Fujieda K, Kajino H. Department of Pediatrics, Asahikawa Medical College. *Circ J*. 2010 April 6.
69. Breithardt OA, Sinha AM, Schwammenthal E, et al. Acute effects of cardiac resynchronization therapy on functional mitral regurgitation in advanced systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:765-70.
70. Usefulness of plasma B-type natriuretic peptide to identify ventricular dysfunction in pediatric and adult patients with congenital heart disease. Law YM, Keller BB, Feingold BM, Boyle GJ (2005). *Am J Cardiol* 95:474-8.
71. B-type natriuretic peptide levels in adults with congenital heart disease and right ventricular failure. Book WM et al. 2005 Feb15; *Am J Cardiol* 95(4):545-6.
72. Gibt es Unterschiede in der neurohumoralen Aktivierung bei Patienten mit angeborenem Herzfehler und einem systemischen linken im Vergleich zu einem systemischen rechten Ventrikel? T.Rädle-Hurst, H.Abdul-Khaliq (Klinik für Pädiatrische Kardiologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar); Abstract P17, DGPK-Tagungen 2010, 42. Jahrgungstagung in Weimar.
73. Plasma B-type natriuretic peptides in children with cardiovascular diseases. Department of Pediatrics, University of Louisville, Louisville, KY 40202, USA. *Pediatr. Cardiol.* 2010 Nov;31(8):1135-45. Epub 2010 Oct 7.
74. Values of brain natriuretic peptide and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in evaluation of cardiac function in children with congenital heart disease. Zhang SR et al. 2009; *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2009 Jun;11(6):429-32.
75. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. *Lancet*. 2000 Apr 1;355(9210):1126-30.
76. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Sutoon GC. *Lancet*, 1997 Nov 8;350(9088):1349-53.
77. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing improves the management of patients with suspected acute heart failure: primary results of the Canadian prospective randomized multicenter IMPROVE-CHF study. Moe GW, Howlett J, Januzzi JL, Zowall H; Canadian Multicenter Improved Management of Patients With Congestive Heart Failure (**IMPROVE-CHF**) Study Investigators. *Circulation*. 2007 Jun 19; 115(24):3103-10.
78. Janousek J, Grollmuss O, Abdul-Khaliq H et al. CRT in Congenital and Pediatric Heart Disease: A retrospective European Multicenter Study; AEPC Basel 2006. *Cardiol. Young Supl.* 2006.

79. Janousek J, et al. Cardiac resynchronisation therapy in paediatric and congenital heart disease: differential effects in various anatomical and functional substrates. *Heart* 2009;95:1165-1171.
80. Bordachar P, Garrigue S, Lafitte S, et al. Interventricular and intra-left ventricular electromechanical delays in right ventricular paced patients with heart failure: implications for upgrading to biventricular stimulation. *Heart* 2003;89:1401-5.
81. Mizutani N, Waseda K, Itou T. Comparative study of the effect of pacing mode on the interaction of the right and left ventricles. *J Artif Organs* 2004;7:77-82.
82. Kindermann M, Hennen B, Jung J, Geisel J, Böhm M, Fröhlig G. Biventricular Versus Conventional Right Ventricular Stimulation for Patients with Standard Pacing Indication and Left Ventricular Dysfunction. **(HOBIPACE)**. *Journal of the American College of Cardiology* 2006; Vol. 47, No. 10.
83. Butter C, Auricchio A, Stellbrink C, et al., Pacing Therapy for Chronic Heart Failure II Study Group. Effect of resynchronization therapy stimulation on the systolic function of heart failure patients. *Circulation* 2001;104:3026-9.
84. Garrigue S, Bordachar P, Reuter S, Jais P, Haissaguerre M, Clementy J. Comparison of permanent left ventricular and biventricular pacing in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation: a prospective hemodynamic study. *Card Electrophysiol Rev* 2003;7:315-24.
85. Thambo JB, Bordachar P, Garrigue S, Lafitte S, Sanders P, Reuter S, Girardot R, Crepin D, Reant P, Roudaut R, Jais P, Haissaguerre M, Clementy J, Jimenez M. Detrimental ventricular remodeling in patients with congenital complete heart block and chronic right ventricular apical pacing. *Circulation*. 2004 Dec 21;110(25):3766-72.
86. Abdul-Khaliq H, Abd El Rahman MY, Hui W. Detrimental ventricular remodelling in patients with congenital complete heart block and chronic right ventricular apical pacing. *Circulation* 2005 Jul26;112(4);70.
87. Moak JP, Hasbani K, Ramwell C, Freedenberg V, Berger JT, Di Russo G, Callahan P. Dilated cardiomyopathy following right ventricular pacing for AV block in young patient: resolution after upgrading to biventricular pacing systems. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006 Oct;17(10):1068-71.
88. Abdul-Khaliq H, Rentzsch A, Schuck R, Yegitbasi M, Will A, Peters B, Ewert P, Miera O, Hübler M, Hetzer R. Midterm effects of resynchronization therapy on left ventricular performance. A prospective study in 28 patients with congenital heart disease and dilatative cardiomyopathy. *AEPC 2006, Basel. Cardiol. Young Supl.* 2006.
89. Sogaard P, Egeblad H, Kim WY et al. Tissue Doppler imaging predicts improved systolic performance and reversed left ventricular remodeling during long-term cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:723-30.

90. Fauchier L, Marie O, Casset-Senon D, et al. Reliability of QRS duration on surface electrocardiogram to identify ventricular dyssynchrony in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2003;92:341-4.
91. Bleeker GB, Schalij MU, Molhoek SG, et al. Relationship between QRS duration and left ventricular dyssynchrony in patients with end-stage heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:544-9.
92. R Perry, C.G. de Pasquale, D. P. Chew, P.E. Aylward, M. X. Joseph. QRS duration alone misses cardiac dyssynchrony in a substantial proportion of patients with chronic heart failure. *Journal of the American Society of Echocardiography*, Vol. 19, no. 10, pp. 1257-63,2006.
93. G.Y. Cho, J.K. Song, W.j. Park et al. Mechanical dyssynchrony assessed by tissue Doppler imaging is a powerful predictor of mortality in congestive heart failure with normal QRS duration. *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 46, no. 12, pp. 2237-43,2005.
94. Yu C, Yang H, Lau C, Wang Q, Wang S, Lam L et al. Regional left ventricle mechanical asynchrony in patients with heart disease and normal QRS duration. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:562-70.
95. G.B. Bleeker, E.R. Holman, P. Steendijk et al. CRT in patients with a narrow QRS complex. *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 48, no. 11, pp. 2243-2250,2006.
96. Auger D, Hoke U, Marsan NA, Tops LF, Leong DP, Bertini M, Schalij MJ, Bax JJ, Delgado V. Effect of induced LV dyssynchrony by right ventricular apical pacing on all-cause mortality and heart failure hospitalization rates at long-term follow-up. *J Cardiovasc Electrophysio.* 2014 Jun;25(6):631-7.



## VII Publikationen

1. Serial measurement of the N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) predicts poor outcome in a patient with congenitally corrected transposition of the great arteries (ccTGA). T. Raedle-Hurst, M. Hosse, H. Abdul-Khaliq. Eur J Heart Fail (2010).
2. Resynchronisationstherapie (CRT) mit biventrikulärer Stimulation (BIV) scheint der alleinigen LV überlegen bei der Behandlung der Herzinsuffizienz. M. Hosse, A. Rentzsch, T. Rädle-Hurst, B. Peters, R. Schuck, H. Abdul-Khaliq. 41. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie, Weimar. Clinical Research in Cardiology 2009;98(9):616.
3. Matrixmetalloproteinase (MMP)-3: ein potentieller Biomarker bei Patienten mit systemischem rechten Ventrikel? T. Rädle-Hurst, M. Hosse, C. Martin, H. Abdul-Khaliq. Klinik für Pädiatrische Kardiologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar. 43. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie, Weimar. Clinical Research in Cardiology 2011;100:817-861; P59.
4. Ventricular performance assessed by 2-Dimensional Strain Analysis After Ross Operation Versus Aortic Valve Reconstruction. T. Raedle-Hurst, M. Hosse, S. Hoffmann, H. Abdul-Khaliq, H.J. Schäfers. The Annals of thoracic surgery, 2013. (PMID:24011623).
5. Altered Diastolic Left Atrial and Ventricular Performance in Asymptomatic Patients After Repair of Tetralogy of Fallot. K. Königstein, T. Rädle-Hurst, M. Hosse, M. Hauser, H. Abdul-Khaliq. Pediatric Cardiology, 3404/2013, 948-953.



## VIII Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Hashim Abdul-Khaliq danke ich ganz herzlich für die Überlassung des interessanten Themas, die wissenschaftliche Betreuung und das Bereitstellen des notwendigen Arbeitsmaterials beziehungsweise -software, die diese Doktorarbeit erst möglich gemacht haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau PD Dr. med. Tanja Rädle-Hurst, meiner Betreuerin und Mentorin, die durch ihre wertvolle fachliche Kompetenz, ihre unermüdliche Unterstützung und Diskussionsbereitschaft und nicht zuletzt durch die Korrekturen zu dem Gelingen dieser Arbeit entscheidend beigetragen hat.

Ein großes Dankeschön an das Kompetenznetz für Angeborene Herzfehler (Berlin) für die freundschaftliche Zusammenarbeit.

Großen Dank gilt auch Herrn Dr. med. Axel Rentzsch, meinem Kollegen, der mich in die 2D-Strain Auswertung eingearbeitet hat und mir stets mit gutem Rat zur Seite stand.

Einen großen Dank schulde ich dem gesamten Ambulanz-Team der pädiatrischen Kardiologie Homburg, die mich in allen Belangen unterstützten.

Mein besonderer Dank gelten meinem Freund Pascal, der mich unermüdlich motivierte und unterstützte und meine Rettung in allen Belangen war, die mein körperliches, geistiges und seelisches Wohl betrafen...

... und natürlich meinen Eltern, Andreas und Hwa-Ja Hosse, weil sie immer für mich da sind und mir das alles erst ermöglicht haben.

